

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа 100 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед диацид).

След реконституиране (вж. точка 6.6) всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах или твърда маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение на неподлежащ на резекция малигнен плеврален мезотелиом при пациенти, на които до момента не е прилагана химиотерапия.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при поддържащо лечение на локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, при пациенти, чието заболяване не прогресира непосредствено след химиотерапия на основата на платина (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.

Дозировка

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин

Препоръчителната доза Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза на цисплатин е 75 mg/m² телесна повърхност,

приложена като инфузия в продължение на два часа, приблизително 30 минути след завършване на инфузията с пеметрексед, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Пациентите трябва да получат адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация преди и/или след получаване на цисплатин (вж. точка 6.2 и кратката характеристика на продукта на цисплатин за специфични препоръки за дозиране).

Пеметрексед Fresenius Kabi като самостоятелно средство

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза на Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m^2 телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Схема на премедикация

За да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, трябва да се даде кортикостероид в деня преди, в деня на прилагането и в деня след приложението на пеметрексед. Кортикостероидът трябва да бъде еквивалентен на 4 mg дексаметазон, приложен перорално два пъти на ден (вж. точка 4.4).

За намаляване на токсичността пациентите, лекувани с пеметрексед, трябва да получават също витаминни добавки (вж. точка 4.4). Пациентите трябва всеки ден да приемат перорално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1 000 микрограма). През седемте дни, предшестващи първата доза на пеметрексед, трябва да се приемат най-малко пет дози фолиева киселина, като приемът трябва да продължи през целия курс на терапия и в продължение на 21 дни след последната доза на пеметрексед. Пациентите трябва да получат също интрамускулна инжекция с витамин B₁₂ (1 000 микрограма) в седмицата, предхождаща първата доза на пеметрексед и след това веднъж на всеки три цикъла. Последващите инжекции с витамин B₁₂ могат да се направят в същия ден, в който се прилага пеметрексед.

Проследяване

При пациентите, получаващи пеметрексед, преди всяка доза трябва да се проследява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки (WCC) и брой тромбоцити. Преди всяко приложение на химиотерапия трябва да се правят изследвания на кръвна биохимия за оценка на бъбречната и чернодробната функция. Преди началото на всеки цикъл на химиотерапия е необходимо пациентите да имат абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/mm³ и тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/mm³.

Креатининовият клирънс трябва да бъде $\geq 45 \text{ ml/min}$.

Общият билирубин трябва да бъде $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансферазата (AST или SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT или SGPT) трябва да бъдат ≤ 3 пъти от горната граница на нормата. Стойности на алкалната фосфатаза, AST и ALT ≤ 5 пъти над горната граница на нормата са приемливи при засягане на черния дроб от тумор.

Адаптиране на дозата

Адаптиране на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се основава на най-ниските хематологични стойности или максималната нехематологична токсичност от предшестващия цикъл на терапия. Лечението може да се отложи, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяването лечението на пациентите трябва да се поднови, като се използват указанията в Таблици 1, 2 и 3, които са приложими, когато Пеметрексед Fresenius Kabi се използва самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - хематологична токсичност	
Най-ниска стойност (надир) на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) < 500/mm ³ и надир на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ с кървене ^a , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	50 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)

^a Тези критерии отговарят на дефиницията за ≥ ОКТ степен 2 кървене в Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (ОКТ v2.0; NCI 1998).

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ степен 3 (с изключение на невротоксичност), приложението на Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се отложи до достигане на стойности по-ниски или равни на тези от преди терапията на пациента. Лечението трябва да се поднови според указанията в Таблица 2.

Таблица 2 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - нехематологична токсичност ^{a, б}		
	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
Всяка токсичност степен 3 или 4 с изключение на мукозит	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Всяка диария, налагаща хоспитализация (независимо от степента), или диария степен 3 или 4.	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Мукозит степен 3 или 4	50 % от предходната доза	100 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

^б С изключение на невротоксичност

Препоръчителното адаптиране на дозата на Пеметрексед Fresenius Kabi и на цисплатин при невротоксичност е показано в Таблица 3. Пациентите трябва да преустановят терапията, ако се наблюдава невротоксичност степен 3 или 4.

Таблица 3 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - невротоксичност		
ОКТ ^a степен	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
0-1	100 % от предходната доза	100 % от предходната доза
2	100 % от предходната доза	50 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

Лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се преустанови, ако пациентът получи някаква хематологична или нехематологична токсичност степен 3 или 4 след 2 понижавания

на дозата или веднага при появата на невротоксичност степен 3 или 4.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните проучвания не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или по-възрастни са изложени на повишен риск от нежелани реакции в сравнение с пациентите под 65 години. Не е необходимо друго понижение на дозата, освен това, което се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Пеметрексед Fresenius Kabi в педиатричната популация при малигнен плеврален мезотелиом и недробноклетъчен рак на белия дроб.

Пациенти с бъбречно увреждане

(Стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена по метода Tc99m-DPTA за серумен клирънс)

Пеметрексед се елиминира главно непроменен чрез бъбречна екскреция. В клиничните проучвания при пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min не е необходимо друго коригиране на дозата освен това, което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; поради това употребата на пеметрексед не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT) или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Пациенти с чернодробно увреждане с билирубин $> 1,5$ пъти над горната граница на нормата и/или аминотрансфераза $> 3,0$ пъти над горната граница на нормата (при липса на чернодробни метастази) или $> 5,0$ пъти над горната граница на нормата (при наличие на чернодробни метастази) обаче не са проучвани специално.

Начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi е за интравенозно приложение. Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi и за указания относно реконституирането и разреждането на Пеметрексед Fresenius Kabi преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

Съпътстващо ваксиниране против жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пеметрексед може да потисне костномозъчната функция, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (вж. точка 4.8). Миелосупресията обикновено е дозо-ограничаващата токсичност. Пациентите трябва да се проследяват за

миелосупресия по време на терапията и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите до възвръщането на абсолютния брой неутрофили (ANC) до $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 и на броя на тромбоцитите до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Понижаването на дозата през последващите цикли се основава на най-ниските стойности на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавана през предишния цикъл (вж. точка 4.2).

Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичност, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекция с неутропения от степен 3/4, когато преди лечението се прилага фолиева киселина и витамин В₁₂. Поради това, всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да се инструктират да приемат фолиева киселина и витамин В₁₂ като профилактична мярка за намаляване на токсичността, свързана с лечението (вж. точка 4.2).

Кожни реакции се съобщават при пациенти, които не са лекувани предварително с кортикостероид. Предварителното лечение с дексаметазон (или еквивалент) може да намали честотата и тежестта на кожните реакции (вж. точка 4.2).

Не са проучени достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min. Поради това, употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс < 45 ml/min не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) трябва да избягват приема на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ибупрофен и ацетилсалицилова киселина (> 1,3 g дневно) 2 дни преди, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

При пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност, които са подходящи за терапия с пеметрексед, приемът на НСПВС с продължителен елиминационен полуживот трябва да се прекъсне най-малко 5 дни преди, в деня на приложението и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

Сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност, се съобщават при самостоятелното приложение на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Много от пациентите, при които те възникват, имат подлежащи рискови фактори за развитие на бъбречни събития, включително дехидратация или налична хипертония или диабет. Нефрогенен безвкусен диабет и бъбречна тубулна некроза са съобщени също в постмаркетинговия период при самостоятелната употреба на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Повечето от тези събития отшумяват след спиране на пеметрексед. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за остра тубулна некроза, намалена бъбречна функция и признаци и симптоми на нефрогенен безвкусен диабет (напр. хипернатриемия).

Ефектът на течност в третото пространство, като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е напълно определен.

Едно проучване фаза 2 на пеметрексед при 31 пациенти със солидни тумори със стабилна течност в третото пространство не показва разлика в нормализираните по дозата плазмени концентрации на пеметрексед или клирънса в сравнение с пациенти без събиране на течност в третото пространство. Поради това, трябва да се има предвид дрениране на колекцията на течност в третото пространство преди лечението с пеметрексед, но това може да не се наложи.

Поради стомашно-чревната токсичност на пеметрексед, прилаган в комбинация с цисплатин, е наблюдавана тежка дехидратация. Поради това, пациентите трябва да получават адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация преди и/или след

лечението.

Сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и мозъчно-съдови събития, се съобщават нечесто по време на клиничните проучвания с пеметрексед, обикновено когато се прилага в комбинация с друго цитотоксично средство. Повечето от пациентите, при които са наблюдавани тези събития, имат налични сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

Състоянието на имуносупресия е често при пациентите със злокачествени заболявания. Поради това, съпътстващата употреба на живи атенюирани ваксини не се препоръчва (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това. Препоръчват се контрацептивни мерки или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранение на сперма преди започване на лечение.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението (вж. точка 4.6).

Докладвани са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след терапия с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обърне особено внимание, като е необходима предпазливост при употреба на други радиосенсибилизиращи средства.

Докладвани са случаи на обрив при пациенти, които преди седмици или години са били подложени на радиотерапия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен през бъбреците чрез тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Едновременното приложение на нефротоксични лекарствени продукти (напр. аминокликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) потенциално би могло да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Тази комбинация трябва да се използва внимателно. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

Едновременното приложение на вещества, които също подлежат на тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), потенциално може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се комбинират с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да се проследява внимателно.

При пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), високи дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, като ибупрофен $> 1\ 600$ mg/ден) и ацетилсалицилова киселина в по-висока доза ($\geq 1,3$ g дневно) могат да намалят елиминирането на пеметрексед и следователно да увеличат появата на нежелани реакции на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава, когато се прилагат по-високи дози НСПВС или ацетилсалицилова киселина едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) едновременното приложение на пеметрексед с НСПВС (напр. ибупрофен) или ацетилсалицилова киселина в по-висока доза трябва да се избягва за 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4).

При липса на данни относно потенциалното взаимодействие с НСПВС с по-продължителен полуживот, като пироксикам или рофекоксиб, едновременното приложение с пеметрексед при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се прекъсне за най-малко 5 дни преди, в деня на и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение на НСПВС е необходимо, пациентите трябва да се проследяват внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и стомашно-чревна токсичност.

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни частици показват, че не се предвижда пеметрексед да предизвика клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на лекарствените продукти, метаболитизирани от CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения тромботичен риск при пациенти с рак, употребата на антикоагулационно лечение е честа. Голямата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус по време на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия изисква по-често проследяване на INR (International Normalised Ratio/международно нормализирано съотношение), ако се вземе решение пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти.

Противопоказана едновременна употреба:

Ваксина срещу жълта треска: риск от летална генерализирана болест вследствие на приложението ѝ (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба не се препоръчва:

Живи атенуирани ваксини (с изключение на ваксината срещу жълта треска, за която едновременната употреба е противопоказана): риск от системно, възможно летално заболяване. Рискът е повишен при лица, които вече са имunosупресирани от подлежащото им заболяване. Да се използва инактивирана ваксина, когато съществува такава (полиомиелит) (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни мерки и да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това.

Бременност

Няма данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но се подозира, че пеметрексед, както и другите антиметаболити, причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пеметрексед не трябва да се прилага по време на бременност, освен при крайна необходимост след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за плода (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали пеметрексед се екскретира в кърмата при хора и нежелани реакции при кърмачето не могат да се изключат. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с пеметрексед (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранението на сперма, преди да започнат лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения, че пеметрексед може да предизвика умора. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако се появи тази реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с пеметрексед, използван като монотерапия или в комбинация, са костномозъчна супресия, която се проявява като анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения; и стомашно-чревна токсичност, която се проявява като анорексия, гадене, повръщане, диария, констипация, фарингит, мукозит и стоматит. Други нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алоpecia, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдавани събития са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 4 изброява нежеланите лекарствени реакции от основните проучвания за разрешаване за употреба (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN и PARAMOUNT) и постмаркетинговия период, независимо от причинно-следствената връзка с пеметрексед, използван или като монотерапия, или в комбинация с цисплатин.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Честота на нежеланите лекарствени реакции от всички степени, независимо от причинно-следствената връзка, от основните проучвания за разрешаване за употреба: JMEI (пеметрексед спрямо доцетаксел), JMDB (пеметрексед и цисплатин спрямо гемцитабин и цисплатин), JMCH (пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин), JMEN и PARAMOUNT (пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи спрямо плацебо плюс най-добри поддържащи грижи) и постмаркетинговия период.

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция ^а Фарингит	Сепсис ^б			Дермо-хиподермит	
Нарушения на кръвта и	Неутропения Левкопения	Фебрилна неутропения	Панцитопения	Автоимунна		

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
лимфната система	Понижен хемоглобин	Намален брой тромбоцити		хемолитична анемия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация				
Нарушения на нервната система		Нарушение на вкуса Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия Замаяност	Мозъчно-съдов инцидент Исхемичен инсулт Интракраниален кръвоизлив			
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухо око Увеличена лакримация Сух кератоконюнктивит Оток на клепачите Заболяване на очната повърхност				
Сърдечни нарушения ^в		Сърдечна недостатъчност Аритмия	Стенокардия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентрикуларна аритмия			
Съдови нарушения			Периферна исхемия ^в			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия Интерстициален пневмонит ^{бг}			
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипация Болка в корема	Кръвоизлив от ректума Стомашно-чревен кръвоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит ^д			

Системо- органичен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвест на честота
Хепатоби лиарни нарушения		Повишена аланинаминотр асфераза Повишена аспартатамино трасфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамация	Хиперпигмента ция Сърбеж Мултифор мен еритем Алопеция Уртикария		Еритем	Синдром на Stevens- Johnson ^б Токсична епидермал на некролиза ^б Пемфигоид Булозен дерматит Придобита булозна епидермоли за Еритематоз ен оток ^с Псевдоцелу лит Дерматит Екзема Пруриго	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намален креатининов клирънс Повишен креатинин в кръвта ^д	Бъбречна недостатъч ност Намалена скорост на гломерулна филтрация				Нефроге нен инсипи ден диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гърдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Увеличена гамаглутамилт рансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиационн а памет		

- ^a със и без неутропения
- ^б в някои случаи с летален изход
- ^в понякога води до некроза на крайниците
- ^г с дихателна недостатъчност
- ^д наблюдавано само в комбинация с цисплатин
- ^е главно на долните крайници

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съобщените симптоми на предозиране включват неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит, сензорна полиневропатия и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции със или без треска, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на кръвната картина и ако е необходимо да получат поддържащо лечение. При лечение на предозиране с пеметрексед трябва да се има предвид употребата на калциев фолилат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA04

Пеметрексед е мултитаргетно противораково антифолатно средство, което оказва своето действие чрез прекъсване на критични зависими от фолатите метаболитни процеси, жизнено важни за клетъчната репликация.

Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се проявява като мултитаргетно антифолатно средство като инхибира тимидилат синтазата (TS), дихидрофолат редуктазата (DHFR) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT), които са основни зависими от фолатите ензими за биосинтезата *de novo* на тимидиновите и пуриновите нуклеотиди. Пеметрексед се транспортира до клетките както чрез редуциран фолатен преносител, така и чрез транспортните системи на мембранныя фолат-свързващ протеин. Веднъж попаднал в клетката, пеметрексед бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматни форми от ензима фолил полиглутамат синтаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и са дори по-мощни инхибитори на TS и GARFT. Полиглутаматията е процес, зависим от времето и концентрацията, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на лекарството в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHACIS, многоцентрово, рандомизирано, единично-сляпо проучване фаза 3 на

пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, показва, че пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, имат клинично значимо предимство на удължаване на медианата на преживяемостта от 2,8 месеца в сравнение с пациентите, получаващи само цисплатин.

По време на проучването към терапията на пациентите е добавена ниска доза фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на това проучване е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани в рамото, което получава проучваното лекарство (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, които получават добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ по време на целия курс на лечение в хода на проучването (напълно суплементирани). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Таблица 5. Ефикасност на пеметрексед плюс цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

Показател за ефикасност	Рандомизирани и лекувани пациенти		Напълно суплементирани пациенти	
	Пеметрексед/цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (OS) (месеци) (95% ДИ)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank p-стойност ^a	0,020		0,051	
Медиана на време до туморна прогресия (месеци) (95% ДИ)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,008	
Време до неуспех на лечението (месеци) (95% ДИ)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,001	
Степен на общ отговор ^b (95% ДИ)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisher's exact p-стойност ^a	<0,001		<0,001	

Съкращения: ДИ = доверителен интервал

^a p-стойността се отнася до сравнението между рамената.

^b В рамото пеметрексед/цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и напълно суплементирани (N = 167)

С помощта на Скалата за симптоми при рак на белия дроб (Lung Cancer Symptom Scale) е

доказано статистически значимо подобрене на клинично значимите симптоми (болка и диспнея), свързани с малигнения плеврален мезотелиом, в рамото с пеметрексед/цисплатин (212 пациенти) спрямо рамото само с цисплатин (218 пациенти). Наблюдавани са също статистически значими разлики в тестовете за белодробна функция. Разделянето между рамената на лечение е постигнато чрез подобрене на белодробната функция в рамото с пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

Има ограничени данни при пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, лекувани с пеметрексед самостоятелно. Пеметрексед в доза от 500 mg/m² е проучен като самостоятелно средство при 64 пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, нелекувани с химиотерапия. Степента на пълен отговор е 14,1 %.

НДКРБД, лечение от втора линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКРБД след предшествваща химиотерапия показва медиана на времето на преживяемост от 8,3 месеца при пациентите, лекувани с пеметрексед (популация, желаеща да бъде лекувана (ITT) n = 283) и 7,9 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшествващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на НДКРБД за ефекта от лечението върху общата преживяемост (OS) е в полза на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с НДКРБД с хистология, различна от предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 399, 9,3 спрямо 8,0 месеца, коригиран HR = 0,78; 95% ДИ = 0,61-1,00, p = 0,047), и е в полза на доцетаксел при хистология на предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 172, 6,2 спрямо 7,4 месеца, коригиран HR = 1,56; 95% ДИ = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничени клинични данни от друго рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза 3 показват, че данните за ефикасност (OS, преживяемост без прогресия (PFS)) на пеметрексед са подобни между пациентите, предварително лекувани с доцетаксел (n = 41), и пациентите, които не са получавали предварително лечение с доцетаксел (n = 540).

Таблица 6. Ефикасност на пеметрексед спрямо доцетаксел при НДКРБД - ITT популация

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана (месеци)	8,3	7,9
▪ 95% ДИ за медианата	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95% ДИ за HR		(0,82-1,20)
▪ Неинфериорна p-стойност (HR)		0,226
Преживяемост без прогресия (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,9	2,9
▪ HR (95% ДИ)		0,97 (0,82-1,16)
Време до неуспех от лечението (TTTF - месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,3	2,1
▪ HR (95% ДИ)		0,84 (0,71-0,997)
Отговор (n: определени като отговор)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Степен на отговор (%) (95% ДИ)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Стабилно заболяване (%)	45,8	46,4

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ITT = intent to treat; N = размер на общата популация.

НДКРБД, лечение от първа линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед плюс цисплатин спрямо гемцитабин плюс цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с локално авансирал или метастатичен (стадий IIIb или IV) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ITT] популация n = 862) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефикасност като гемцитабин плюс цисплатин (ITT n = 863) по отношение на OS (коригиран коефициент на риска 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ за ефикасност е въз основа на ITT популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефикасност също са оценени при определената по протокол (Protocol Qualified - PQ) популация. Анализите на ефикасността, използващи PQ популация, са съвместими с анализите за ITT популацията и подкрепят не по-малката ефикасност (non-inferiority) на PC спрямо GC.

PFS и степента на общ отговор са подобни между рамената на лечение: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 5,1 месеца за гемцитабин плюс цисплатин (коригиран коефициент на риска 1,04; 95% ДИ = 0,94-1,15), а степента на общ отговор е 30,6% (95% ДИ = 27,3-33,9) за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 28,2% (95% ДИ = 25,0-31,4) за гемцитабин плюс цисплатин. Данните за PFS се потвърждават частично при независим преглед (400/1725 пациенти са рандомизирано избрани за прегледа).

Анализът на влиянието на хистологията на НДКРБД върху OS показва клинично значими разлики в преживяемостта според хистологията, вижте таблицата по-долу.

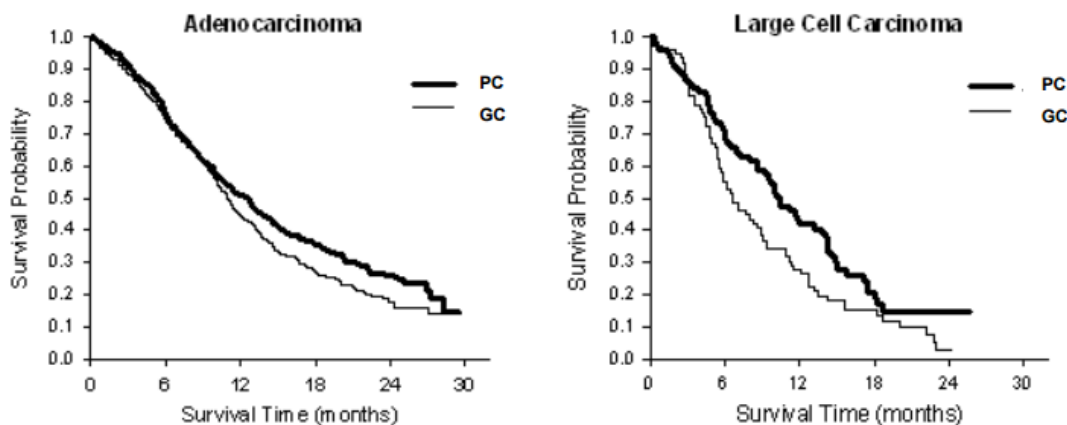
Таблица 7. Ефикасност на пеметрексед + цисплатин срещу гемцитабин + цисплатин като първа линия при НДКРБД – ITT популация и хистологични подгрупи.

ITT популация и хистологични подгрупи	Медиана на общата преживяемост в месеци (95% ДИ)				Коригиран коефициент на риска (HR) (95% ДИ)	Превъзходство p-стойност
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ITT популация (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
Аденокарцином (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
Едроклетъчен (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
Други (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
Сквамозно-клетъчен (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

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; ITT = intent-to-treat; N = размер на общата популация.

^aСтатистически значимо за не по-малка ефикасност (noninferiority), като целият доверителен интервал за HR е доста под границата за не по-малка ефикасност 1,17645 ($p < 0,001$).

Криви на Kaplan Meier за обща преживяемост според хистологията



Съкращения: PC=пеметрексед+цисплатин; GC= гемцитабин+цисплатин

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед плюс цисплатин в рамките на хистологичните подгрупи.

Пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, се нуждаят от по-малко трансфузии (16,4% спрямо 28,9%, $p < 0,001$), трансфузии на червени кръвни клетки (16,1% спрямо 27,3%, $p < 0,001$) и трансфузии на тромбоцити (1,8% спрямо 4,5%, $p = 0,002$). Пациентите се нуждаят също от по-малко приложение на еритропоетин/дарбопоедин (10,4% спрямо 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор/гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор) (3,1% спрямо 6,1%, $p = 0,004$) и препарати на желязо (4,3% спрямо 7,0%, $p = 0,021$).

НДКРБД, поддържащо лечение

JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (JMEN), сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи (best supportive care - BSC) ($n = 441$) спрямо плацебо плюс BSC ($n = 222$) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД, който не прогресира след 4 цикъла на първа линия двойна терапия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Първа линия на двойна терапия, съдържаща пеметрексед, не е включвана. Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Пациентите получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността се измерват от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават поддържащо лечение с медиана 5 цикъла с пеметрексед и 3,5 цикъла с плацебо. Общо 213 пациенти (48,3%) завършват ≥ 6 цикъла и общо 103 пациенти (23,4%) завършват ≥ 10 цикъла на лечение с пеметрексед.

Проучването достига първичната си крайна точка и показва статистически значимо подобрение на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 581$, независимо прегледана популация; медиана съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риска = 0,60, 95% ДИ = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на

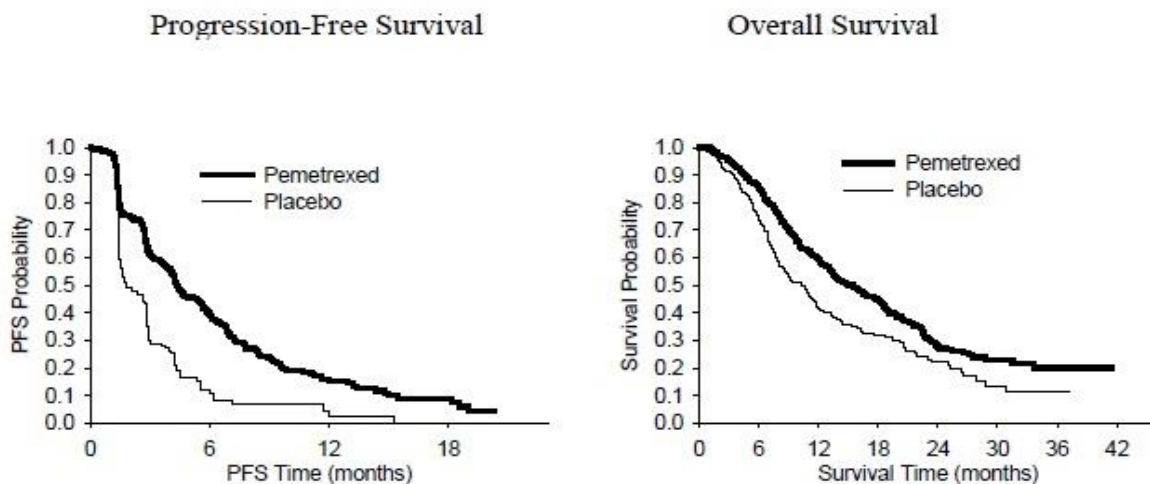
изследователя. Медианата на OS за общата популация (n = 663) е 13,4 месеца за рамото с пеметрексед и 10,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,79 (95% ДИ = 0,65-0,95, p = 0,01192).

В съответствие с другите проучвания на пеметрексед, в JMEN е наблюдавана разлика в ефикасността според хистологията на НДКРБД. При пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 430, независимо прегледана популация) медианата на PFS е 4,4 месеца за рамото с пеметрексед и 1,8 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,47 (95% ДИ = 0,37-0,60, p = 0,00001). Медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 481) е 15,5 месеца за рамото с пеметрексед и 10,3 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,70 (95% ДИ = 0,56-0,88, p = 0,002). Като се включи индукционната фаза, медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология е 18,6 месеца за рамото с пеметрексед и 13,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,71 (95% ДИ = 0,56-0,88, p = 0,002).

Резултатите за PFS и OS при пациентите със сквамозноклетъчна хистология не предполагат предимство на пеметрексед в сравнение с плацебо.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

JMEN: Криви на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) на пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология:



PARAMOUNT

Едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (PARAMOUNT) сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC (N = 359) с плацебо плюс BSC (N = 180) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не е прогресирал след 4 цикъла на първа линия на двойна терапия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, лекувани с пеметрексед плюс индукция с цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, 44,9% имат пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването към индукцията с пеметрексед плюс цисплатин.

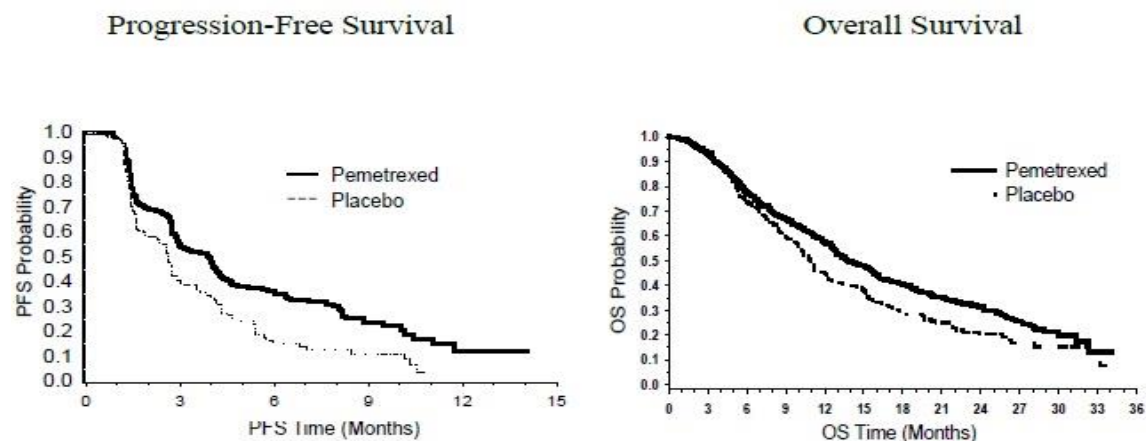
Пациентите, рандомизирани за поддържащо лечение, е необходимо да имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Медианата на времето от началото на индукционната терапия с

пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и в рамото с пеметрексед, и в рамото с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават като медиана 4 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед и 4 цикъла с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед, което представлява най-малко 10 пълни цикъла на пеметрексед.

Проучването достига своята първична крайна точка и показва статистически значимо подобрение на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 472$, независимо прегледана популация; медиана съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коефициент на риска = 0,64, 95% ДИ = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на изследователя. Както е оценено в началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на PFS на рандомизираните пациенти, оценена от изследователя, е 6,9 месеца за рамото с пеметрексед и 5,6 месеца за рамото с плацебо (коефициент на риска = 0,59 95% ДИ = 0,47-0,74).

След индукцията с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда плацебо по отношение на OS (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, коефициент на риска = 0,78, 95% ДИ=0,64-0,96, $p=0,0195$). Към момента на този окончателен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите в рамото с пеметрексед спрямо 21,7% в рамото с плацебо са живи или изгубени за проследяването. Относителният ефект от лечението с пеметрексед е последователен в подгрупите (включително стадий на заболяването, повлияване от индукцията, функционален статус (PS) по ECOG, статус по отношение на тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и е подобен на наблюдавания в анализите на некоригираните OS и PFS. Честотата на преживяемост на 1-та година и 2-та година при пациентите, лекувани с пеметрексед, е съответно 58% и 32% в сравнение с 45% и 21% при пациентите, получавали плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на OS на пациентите е 16,9 месеца за рамото с пеметрексед и 14,0 месеца за рамото с плацебо (коефициент на риска= 0,78, 95% ДИ= 0,64-0,96). Процентът на пациентите, които получават лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: Криви на Kaplan Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (оценени от рандомизирането)



Профилите на безопасност при поддържащото лечение с пеметрексед от двете проучвания

JMEN и PARAMOUNT са подобни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ пеметрексед, във всички подгрупи на педиатричната популация при разрешените показания (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациентите с рак с различни солидни тумори в дози, вариращи от 0,2 до 838 mg/m², прилагани като инфузия за период от 10 минути.

Разпределение

Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние 9 l/m². Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се свързва с плазмените протеини приблизително 81%. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане.

Биотрансформация

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Пеметрексед се елиминира главно с урината, като 70% до 90% от приложената доза се открива непроменена в урината през първите 24 часа след приложението. Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се секретира активно от OAT3 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min, а елиминационният полуживот в плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс от 90 ml/min). Вариабилността на клирънса между пациентите е умерена до 19,3%.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременното приложение на цисплатин. Добавянето на фолиева киселина перорално и на витамин В₁₂ интрамускулно не повлиява фармакокинетиката на пеметрексед.

Линейност/нелинейност

Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед не се променя при многократни цикли на лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приложението на пеметрексед на бременни мишки води до намалена фетална жизнеспособност, понижено фетално тегло, непълна осификация на някои скелетни структури и цепнато небце.

Приложението на пеметрексед на мъжки мишки води до репродуктивна токсичност, характеризираща се с понижени нива на фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, направено при кучета от породата бигъл чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 9 месеца, са наблюдавани находки в тестисите (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда мъжкия фертилитет. Женският фертилитет не е изследван.

Пеметрексед не е показал мутагенност нито при *in vitro* тест за хромозомни аберации в яйчникови клетки на китайски хамстери, нито при теста на Ames. Пеметрексед е показал кластогенност при *in vivo* микронуклеарния тест при мишки.

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенен потенциал на пеметрексед.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

Хлороводородна киселина (Е 507) (за корекция на рН)

Трометамол (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително инжекционен разтвор на Рингер-лактат и инжекционен разтвор на Рингер. Поради липсата на други изпитвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин като води до разграждане на цисплатин. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Системите за интравенозно приложение трябва да се промият след приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Реконституирани и инфузионни разтвори

Когато са приготвени според указанията, реконституираният и инфузионният разтвор Пеметрексед Fresenius Kabi не съдържа антимикуробни консерванти. Химична и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор пеметрексед е доказана в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник.

За инфузионния разтвор пеметрексед химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 21 дни при съхранение в хладилник и 7 дни при 25°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно, безцветно стъкло тип I, с 20 mm запушалка от хлоробутилова гума, запечатан със зелена отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 100 mg пеметрексед.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Прилагайте асептична техника по време на реконституирането и допълнителното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
- Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Fresenius Kabi. Всеки флакон съдържа излишък от пеметрексед, за да се осигури обявеното на етикета количество.
- Разтворете (реконституирайте) флаконите от 100 mg с 4,2 ml глюкоза 5% инфузионен разтвор, при което ще се получи разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед. Внимателно завъртете всеки флакон до пълното реконституиране на праха. Полученият разтвор е бистър, а цветът му варира от безцветен до жълт или жълто-зелен, като това не се отразява неблагоприятно на качеството на продукта. рН на реконституирания разтвор е между 6,6 и 7,8. Необходимо е допълнително разреждане.
- Подходящият обем реконституиран разтвор пеметрексед трябва да се разреди допълнително до 100 ml с глюкоза 5% инфузионен разтвор и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути.
- Приготвените според горните указания инфузионни разтвори на пеметрексед са съвместими със системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Да не се употребява при наличие на частици.
- Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предпазни мерки при приложение

Както и при другите потенциално токсични противоракови средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарствени продукти. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Съобщават се няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да се овладее според местната стандартна практика, както при другите вещества, които не предизвикват образуване на мехури.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1115/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юли 2016 г.

Дата на последно подновяване: 21 Април 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа 500 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед диацид).

След реконституиране (вж. точка 6.6) всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах или твърда маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение на неподлежащ на резекция малигнен плеврален мезотелиом при пациенти, на които до момента не е прилагана химиотерапия.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при поддържащо лечение на локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, при пациенти, чието заболяване не прогресира непосредствено след химиотерапия на основата на платина (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.

Дозировка

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин

Препоръчителната доза Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза на цисплатин е 75 mg/m² телесна повърхност,

приложена като инфузия в продължение на два часа, приблизително 30 минути след завършване на инфузията с пеметрексед, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Пациентите трябва да получат адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация преди и/или след получаване на цисплатин (вж. точка 6.2 и кратката характеристика на продукта на цисплатин за специфични препоръки за дозиране).

Пеметрексед Fresenius Kabi като самостоятелно средство

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза на Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Схема на премедикация

За да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, трябва да се даде кортикостероид в деня преди, в деня на прилагането и в деня след приложението на пеметрексед. Кортикостероидът трябва да бъде еквивалентен на 4 mg дексаметазон, приложен перорално два пъти на ден (вж. точка 4.4).

За намаляване на токсичността пациентите, лекувани с пеметрексед, трябва да получават също витаминни добавки (вж. точка 4.4). Пациентите трябва всеки ден да приемат перорално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1 000 микрограма). През седемте дни, предшестващи първата доза на пеметрексед, трябва да се приемат най-малко пет дози фолиева киселина, като приемът трябва да продължи през целия курс на терапия и в продължение на 21 дни след последната доза на пеметрексед. Пациентите трябва да получат също интрамускулна инжекция с витамин B₁₂ (1 000 микрограма) в седмицата, предхождаща първата доза на пеметрексед и след това веднъж на всеки три цикъла. Последващите инжекции с витамин B₁₂ могат да се направят в същия ден, в който се прилага пеметрексед.

Проследяване

При пациентите, получаващи пеметрексед, преди всяка доза трябва да се проследява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки (WCC) и брой тромбоцити. Преди всяко приложение на химиотерапия трябва да се правят изследвания на кръвна биохимия за оценка на бъбречната и чернодробната функция. Преди началото на всеки цикъл на химиотерапия е необходимо пациентите да имат абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/mm³ и тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/mm³.

Креатининовият клирънс трябва да бъде ≥ 45 ml/min.

Общият билирубин трябва да бъде $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансферазата (AST или SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT или SGPT) трябва да бъдат ≤ 3 пъти от горната граница на нормата. Стойности на алкалната фосфатаза, AST и ALT ≤ 5 пъти над горната граница на нормата са приемливи при засягане на черния дроб от тумор.

Адаптиране на дозата

Адаптиране на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се основава на най-ниските хематологични стойности или максималната нехематологична токсичност от предшестващия цикъл на терапия. Лечението може да се отложи, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяването лечението на пациентите трябва да се поднови, като се използват указанията в Таблицы 1, 2 и 3, които са приложими, когато Пеметрексед Fresenius Kabi се използва самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - хематологична токсичност	
Най-ниска стойност (надир) на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) < 500/mm ³ и надир на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ с кървене ^a , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	50 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)

^a Тези критерии отговарят на дефиницията за ≥ ОКТ степен 2 кървене в Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (ОКТ v2.0; NCI 1998).

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ степен 3 (с изключение на невротоксичност), приложението на Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се отложи до достигане на стойности по-ниски или равни на тези от преди терапията на пациента. Лечението трябва да се поднови според указанията в Таблица 2.

Таблица 2 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - нехематологична токсичност ^{a, б}		
	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
Всяка токсичност степен 3 или 4 с изключение на мукозит	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Всяка диария, налагаща хоспитализация (независимо от степента), или диария степен 3 или 4.	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Мукозит степен 3 или 4	50 % от предходната доза	100 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

^б С изключение на невротоксичност

Препоръчителното адаптиране на дозата на Пеметрексед Fresenius Kabi и на цисплатин при невротоксичност е показано в Таблица 3. Пациентите трябва да преустановят терапията, ако се наблюдава невротоксичност степен 3 или 4.

Таблица 3 - Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин - невротоксичност		
ОКТ ^a степен	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
0-1	100 % от предходната доза	100 % от предходната доза
2	100 % от предходната доза	50 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

Лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се преустанови, ако пациентът получи някаква хематологична или нехематологична токсичност степен 3 или 4 след 2 понижавания на дозата или веднага при появата на невротоксичност степен 3 или 4.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните проучвания не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или по-възрастни са изложени на повишен риск от нежелани реакции в сравнение с пациентите под 65 години. Не е необходимо друго понижение на дозата, освен това, което се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Пеметрексед Fresenius Kabi в педиатричната популация при малигнен плеврален мезотелиом и недробноклетъчен рак на белия дроб.

Пациенти с бъбречно увреждане

(Стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена по метода Tc99m-DPTA за серумен клирънс)

Пеметрексед се елиминира главно непроменен чрез бъбречна екскреция. В клиничните проучвания при пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min не е необходимо друго коригиране на дозата освен това, което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; поради това употребата на пеметрексед не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT) или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Пациенти с чернодробно увреждане с билирубин $> 1,5$ пъти над горната граница на нормата и/или аминотрансфераза $> 3,0$ пъти над горната граница на нормата (при липса на чернодробни метастази) или $> 5,0$ пъти над горната граница на нормата (при наличие на чернодробни метастази) обаче не са проучвани специално.

Начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi е за интравенозно приложение. Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi и за указания относно реконституирането и разреждането на Пеметрексед Fresenius Kabi преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

Съпътстващо ваксиниране против жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пеметрексед може да потисне костномозъчната функция, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (вж. точка 4.8). Миелосупресията обикновено е дозо-ограничаващата токсичност. Пациентите трябва да се проследяват за миелосупресия по време на терапията и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите

до възвръщането на абсолютния брой неутрофили (ANC) до $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 и на броя на тромбоцитите до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Понижаването на дозата през последващите цикли се основава на най-ниските стойности на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавана през предишния цикъл (вж. точка 4.2).

Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичност, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекция с неутропения от степен 3/4, когато преди лечението се прилага фолиева киселина и витамин В₁₂. Поради това, всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да се инструктират да приемат фолиева киселина и витамин В₁₂ като профилактична мярка за намаляване на токсичността, свързана с лечението (вж. точка 4.2).

Кожни реакции се съобщават при пациенти, които не са лекувани предварително с кортикостероид. Предварителното лечение с дексаметазон (или еквивалент) може да намали честотата и тежестта на кожните реакции (вж. точка 4.2).

Не са проучени достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min. Поради това, употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс < 45 ml/min не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) трябва да избягват приема на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ибупрофен и ацетилсалицилова киселина (> 1,3 g дневно) 2 дни преди, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

При пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност, които са подходящи за терапия с пеметрексед, приемът на НСПВС с продължителен елиминационен полуживот трябва да се прекъсне най-малко 5 дни преди, в деня на приложението и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

Сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност, се съобщават при самостоятелно приложение на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Много от пациентите, при които те възникват, имат подлежащи рискови фактори за развитие на бъбречни събития, включително дехидратация или налична хипертония или диабет. Нефрогенен безвкусен диабет и бъбречна тубулна некроза са съобщени също в постмаркетинговия период при самостоятелната употреба на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Повечето от тези събития отшумяват след спиране на пеметрексед. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за остра тубулна некроза, намалена бъбречна функция и признаци и симптоми на нефрогенен безвкусен диабет (напр. хипернатриемия).

Ефектът на течност в третото пространство, като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е напълно определен.

Едно проучване фаза 2 на пеметрексед при 31 пациенти със солидни тумори със стабилна течност в третото пространство не показва разлика в нормализираните по дозата плазмени концентрации на пеметрексед или клирънса в сравнение с пациенти без събиране на течност в третото пространство. Поради това, трябва да се има предвид дрениране на колекцията на течност в третото пространство преди лечението с пеметрексед, но това може да не се наложи.

Поради стомашно-чревната токсичност на пеметрексед, прилаган в комбинация с цисплатин, е наблюдавана тежка дехидратация. Поради това, пациентите трябва да получават адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация преди и/или след лечението.

Сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и мозъчно-съдови събития, се съобщават нечесто по време на клиничните проучвания с пеметрексед, обикновено когато се прилага в комбинация с друго цитотоксично средство. Повечето от пациентите, при които са наблюдавани тези събития, имат налични сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

Състоянието на имуносупресия е често при пациентите със злокачествени заболявания. Поради това, съпътстващата употреба на живи атенюирани ваксини не се препоръчва (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това. Препоръчват се контрацептивни мерки или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранение на сперма преди започване на лечение.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението (вж. точка 4.6).

Докладвани са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след терапия с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обърне особено внимание, като е необходима предпазливост при употреба на други радиосенсибилизиращи средства.

Докладвани са случаи на обрив при пациенти, които преди седмици или години са били подложени на радиотерапия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен през бъбреците чрез тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Едновременното приложение на нефротоксични лекарствени продукти (напр. аминокликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) потенциално би могло да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Тази комбинация трябва да се използва внимателно. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

Едновременното приложение на вещества, които също подлежат на тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), потенциално може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се комбинират с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да се проследява внимателно.

При пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), високи дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, като ибупрофен $> 1\ 600$ mg/ден) и ацетилсалицилова киселина в по-висока доза ($\geq 1,3$ g дневно) могат да намалят елиминирането на пеметрексед и следователно да увеличат появата на нежелани реакции на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава, когато се прилагат по-високи дози НСПВС или ацетилсалицилова киселина едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) едновременното приложение на пеметрексед с НСПВС (напр. ибупрофен) или ацетилсалицилова киселина в по-висока доза трябва да се избягва за 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4).

При липса на данни относно потенциалното взаимодействие с НСПВС с по-продължителен полуживот, като пироксикам или рофекоксиб, едновременното приложение с пеметрексед при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се прекъсне за най-малко 5 дни преди, в деня на и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение на НСПВС е необходимо, пациентите трябва да се проследяват внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и стомашно-чревна токсичност.

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни частици показват, че не се предвижда пеметрексед да предизвика клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения тромботичен риск при пациенти с рак, употребата на антикоагулационно лечение е честа. Голямата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус по време на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия изисква по-често проследяване на INR (International Normalised Ratio/международно нормализирано съотношение), ако се вземе решение пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти.

Противопоказана едновременна употреба:

Ваксина срещу жълта треска: риск от летална генерализирана болест вследствие на приложението ѝ (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба не се препоръчва:

Живи атенуирани ваксини (с изключение на ваксината срещу жълта треска, за която едновременната употреба е противопоказана): риск от системно, възможно летално заболяване. Рискът е повишен при лица, които вече са имunosупресирани от подлежащото им заболяване. Да се използва инактивирана ваксина, когато съществува такава (полиомиелит) (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни мерки и да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това.

Бременност

Няма данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но се подозира, че пеметрексед, както и другите антиметаболити, причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пеметрексед не трябва да се прилага по време на бременност, освен при крайна необходимост след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за плода (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали пеметрексед се екскретира в кърмата при хора и нежелани реакции при кърмачето не могат да се изключат. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с пеметрексед (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранението на сперма, преди да започнат лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения, че пеметрексед може да предизвика умора. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако се появи тази реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с пеметрексед, използван като монотерапия или в комбинация, са костномозъчна супресия, която се проявява като анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения; и стомашно-чревна токсичност, която се проявява като анорексия, гадене, повръщане, диария, констипация, фарингит, мукозит и стоматит. Други нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алоpecia, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдавани събития са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 4 изброява нежеланите лекарствени реакции от основните проучвания за разрешаване за употреба (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN и PARAMOUNT) и постмаркетинговия период, независимо от причинно-следствената връзка с пеметрексед, използван или като монотерапия, или в комбинация с цисплатин.

НЛР са изброени по системно-органен клас по MedDRA. За класифициране по честота е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Честота на нежеланите лекарствени реакции от всички степени, независимо от причинно-следствената връзка, от основните проучвания за разрешаване за употреба: JMEI (пеметрексед спрямо доцетаксел), JMDB (пеметрексед и цисплатин спрямо гемцитабин и цисплатин), JMCH (пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин), JMEN и PARAMOUNT (пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи спрямо плацебо плюс най-добри поддържащи грижи) и постмаркетинговия период.

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция ^а Фарингит	Сепсис ^б			Дермо-хиподермит	

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Понижен хемоглобин	Фебрилна неутропения Намален брой тромбоцити	Панцитопения	Автоимунна хемолитична анемия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация				
Нарушения на нервната система		Нарушение на вкуса Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия Замаяност	Мозъчно-съдов инцидент Исхемичен инсулт Интракраниален кръвоизлив			
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухо око Увеличена лакримация Сух кератоконюнктивит Оток на клепачите Заболяване на очната повърхност				
Сърдечни нарушения ^в		Сърдечна недостатъчност Аритмия	Стенокардия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентрикуларна аритмия			
Съдови нарушения			Периферна исхемия ^в			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия Интерстициален пневмонит ^{бг}			
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипация Болка в корема	Кръвоизлив от ректума Стомашно-чревен кръвоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит ^д			

Системо- органичен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвест на честота
Хепатоби лиарни нарушения		Повишена аланинаминотр асфераза Повишена аспартатамино трасфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамация	Хиперпигмента ция Сърбеж Мультифор мен еритем Алопеция Уртикария		Еритем	Синдром на Stevens- Johnson ^б Токсична епидермал на некролиза ^б Пемфигоид Булозен дерматит Придобита булозна епидермолиза Еритематозен оток ^с Псевдоцелул ит Дерматит Екзема Пруриго	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намален креатининов клирънс Повишен креатинин в кръвта ^д	Бъбречна недостатъч ност Намалена скорост на гломерулна филтрация				Нефроге нен инсипи ден диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гърдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Увеличена гамаглутамилт рансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиационн а памет		

- ^a със и без неутропения
- ^б в някои случаи с летален изход
- ^в понякога води до некроза на крайниците
- ^г с дихателна недостатъчност
- ^д наблюдавано само в комбинация с цисплатин
- ^е главно на долните крайници

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съобщените симптоми на предозиране включват неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит, сензорна полиневропатия и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции със или без треска, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на кръвната картина и ако е необходимо да получат поддържащо лечение. При лечение на предозиране с пеметрексед трябва да се има предвид употребата на калциев фолилат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA04

Пеметрексед е мултитаргетно противораково антифолатно средство, което оказва своето действие чрез прекъсване на критични зависими от фолатите метаболитни процеси, жизнено важни за клетъчната репликация.

Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се проявява като мултитаргетно антифолатно средство като инхибира тимидилат синтазата (TS), дихидрофолат редуктазата (DHFR) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT), които са основни зависими от фолатите ензими за биосинтезата *de novo* на тимидиновите и пуриновите нуклеотиди. Пеметрексед се транспортира до клетките както чрез редуциран фолатен преносител, така и чрез транспортните системи на мембранния фолат-свързващ протеин. Веднъж попаднал в клетката, пеметрексед бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматни форми от ензима фолил полиглутамат синтаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и са дори по-мощни инхибитори на TS и GARFT. Полиглутаматията е процес, зависим от времето и концентрацията, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на лекарството в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHACIS, многоцентрово, рандомизирано, единично-сляпо проучване фаза 3 на

пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, показва, че пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, имат клинично значимо предимство на удължаване на медианата на преживяемостта от 2,8 месеца в сравнение с пациентите, получаващи само цисплатин.

По време на проучването към терапията на пациентите е добавена ниска доза фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на това проучване е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани в рамото, което получава проучваното лекарство (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, които получават добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ по време на целия курс на лечение в хода на проучването (напълно суплементирани). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Таблица 5. Ефикасност на пеметрексед плюс цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

Показател за ефикасност	Рандомизирани и лекувани пациенти		Напълно суплементирани пациенти	
	Пеметрексед/цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (OS) (месеци) (95% ДИ)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank p-стойност ^a	0,020		0,051	
Медиана на време до туморна прогресия (месеци) (95% ДИ)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,008	
Време до неуспех на лечението (месеци) (95% ДИ)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,001	
Степен на общ отговор ^b (95% ДИ)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisher's exact p-стойност ^a	<0,001		<0,001	

Съкращения: ДИ = доверителен интервал

^a p-стойността се отнася до сравнението между рамената.

^b В рамото пеметрексед/цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и напълно суплементирани (N = 167)

С помощта на Скалата за симптоми при рак на белия дроб (Lung Cancer Symptom Scale) е

доказано статистически значимо подобрене на клинично значимите симптоми (болка и диспнея), свързани с малигнения плеврален мезотелиом, в рамото с пеметрексед/цисплатин (212 пациенти) спрямо рамото само с цисплатин (218 пациенти). Наблюдавани са също статистически значими разлики в тестовете за белодробна функция. Разделянето между рамената на лечение е постигнато чрез подобрене на белодробната функция в рамото с пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

Има ограничени данни при пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, лекувани с пеметрексед самостоятелно. Пеметрексед в доза от 500 mg/m² е проучен като самостоятелно средство при 64 пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, нелекувани с химиотерапия. Степента на пълен отговор е 14,1 %.

НДКРБД, лечение от втора линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКРБД след предшествваща химиотерапия показва медиана на времето на преживяемост от 8,3 месеца при пациентите, лекувани с пеметрексед (популация, желаеща да бъде лекувана (ITT) n = 283) и 7,9 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшествващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на НДКРБД за ефекта от лечението върху общата преживяемост (OS) е в полза на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с НДКРБД с хистология, различна от предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 399, 9,3 спрямо 8,0 месеца, коригиран HR = 0,78; 95% ДИ = 0,61-1,00, p = 0,047), и е в полза на доцетаксел при хистология на предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 172, 6,2 спрямо 7,4 месеца, коригиран HR = 1,56; 95% ДИ = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничени клинични данни от друго рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза 3 показват, че данните за ефикасност (OS, преживяемост без прогресия (PFS)) на пеметрексед са подобни между пациентите, предварително лекувани с доцетаксел (n = 41), и пациентите, които не са получавали предварително лечение с доцетаксел (n = 540).

Таблица 6. Ефикасност на пеметрексед спрямо доцетаксел в НДКРБД - ITT популация

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана (месеци)	8,3	7,9
▪ 95% ДИ за медианата	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95% ДИ за HR		(0,82-1,20)
▪ Неинфериорна p-стойност (HR)		0,226
Преживяемост без прогресия (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,9	2,9
▪ HR (95% ДИ)		0,97 (0,82-1,16)
Време до неуспех от лечението (TTTF - месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,3	2,1
▪ HR (95% ДИ)		0,84 (0,71-0,997)
Отговор (n: определени като отговор)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Степен на отговор (%) (95% ДИ)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Стабилно заболяване (%)	45,8	46,4

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ITT = intent to treat;

N = размер на общата популация.

НДКРБД, лечение от първа линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед плюс цисплатин спрямо гемцитабин плюс цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с локално авансирал или метастатичен (стадий IIIb или IV) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ИТТ] популация n = 862) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефикасност като гемцитабин плюс цисплатин (ИТТ n = 863) по отношение на OS (коригиран коефициент на риска 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ за ефикасност е въз основа на ИТТ популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефикасност също са оценени при определената по протокол (Protocol Qualified - PQ) популация. Анализите на ефикасността, използващи PQ популация, са съвместими с анализите за ИТТ популацията и подкрепят не по-малката ефикасност (non-inferiority) на РС спрямо GS.

PFS и степента на общ отговор са подобни между рамената на лечение: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 5,1 месеца за гемцитабин плюс цисплатин (коригиран коефициент на риска 1,04; 95% ДИ = 0,94-1,15), а степента на общ отговор е 30,6% (95% ДИ = 27,3-33,9) за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 28,2% (95% ДИ = 25,0-31,4) за гемцитабин плюс цисплатин. Данните за PFS се потвърждават частично при независим преглед (400/1725 пациенти са рандомизирано избрани за прегледа).

Анализът на влиянието на хистологията на НДКРБД върху OS показва клинично значими разлики в преживяемостта според хистологията, вижте таблицата по-долу.

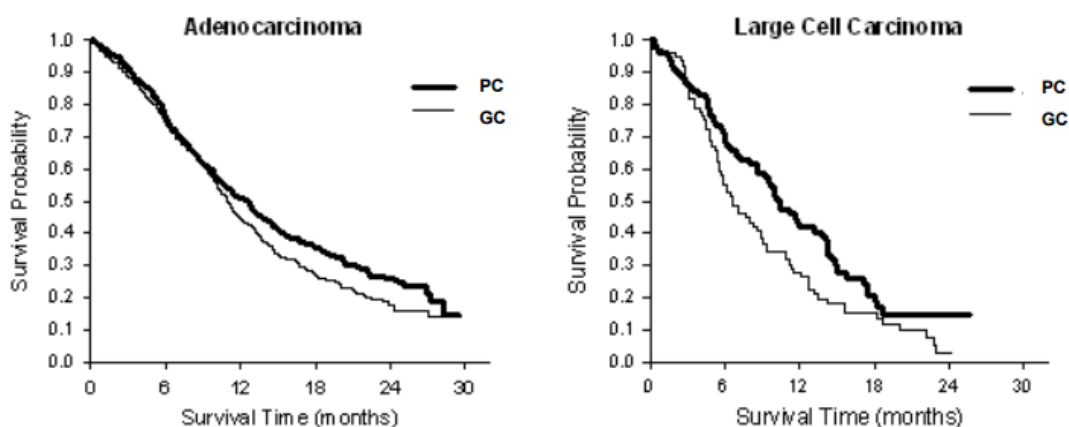
Таблица 7. Ефикасност на пеметрексед + цисплатин срещу гемцитабин + цисплатин като първа линия при НДКРБД – ИТТ популация и хистологични подгрупи.

ИТТ популация и хистологични подгрупи	Медиана на общата преживяемост в месеци (95% ДИ)		Коригиран коефициент на риска (HR) (95% ДИ)	Превъзходство p-стойност		
	Пеметрексед + цисплатин	Гемцитабин + цисплатин				
ИТТ популация (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
Аденокарцином (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
Едроклетъчен (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
Други (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
Сквамозно-клетъчен	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; ИТТ = intent-to-treat; N = размер на общата популация.

^aСтатистически значимо за не по-малка ефикасност (noninferiority), като целият доверителен интервал за HR е доста под границата за не по-малка ефикасност 1,17645 (p <0,001).

Криви на Kaplan Meier за обща преживяемост според хистологията



Съкращения: PC=пеметрексед+цисплатин; GC= гемцитабин+цисплатин

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед плюс цисплатин в рамките на хистологичните подгрупи.

Пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, се нуждаят от по-малко трансфузии (16,4% спрямо 28,9%, $p < 0,001$), трансфузии на червени кръвни клетки (16,1% спрямо 27,3%, $p < 0,001$) и трансфузии на тромбоцити (1,8% спрямо 4,5%, $p = 0,002$). Пациентите се нуждаят също от по-малко приложение на еритропоетин/дарбопоетин (10,4% спрямо 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор/гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор) (3,1% спрямо 6,1%, $p = 0,004$) и препарати на желязо (4,3% спрямо 7,0%, $p = 0,021$).

НДКРБД, поддържащо лечение

JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (JMEN), сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи (best supportive care - BSC) ($n = 441$) спрямо плацебо плюс BSC ($n = 222$) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД, който не прогресира след 4 цикъла на първа линия двойна терапия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Първа линия на двойна терапия, съдържаща пеметрексед, не е включвана. Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Пациентите получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността се измерват от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават поддържащо лечение с медиана 5 цикъла с пеметрексед и 3,5 цикъла с плацебо. Общо 213 пациенти (48,3%) завършват ≥ 6 цикъла и общо 103 пациенти (23,4%) завършват ≥ 10 цикъла на лечение с пеметрексед.

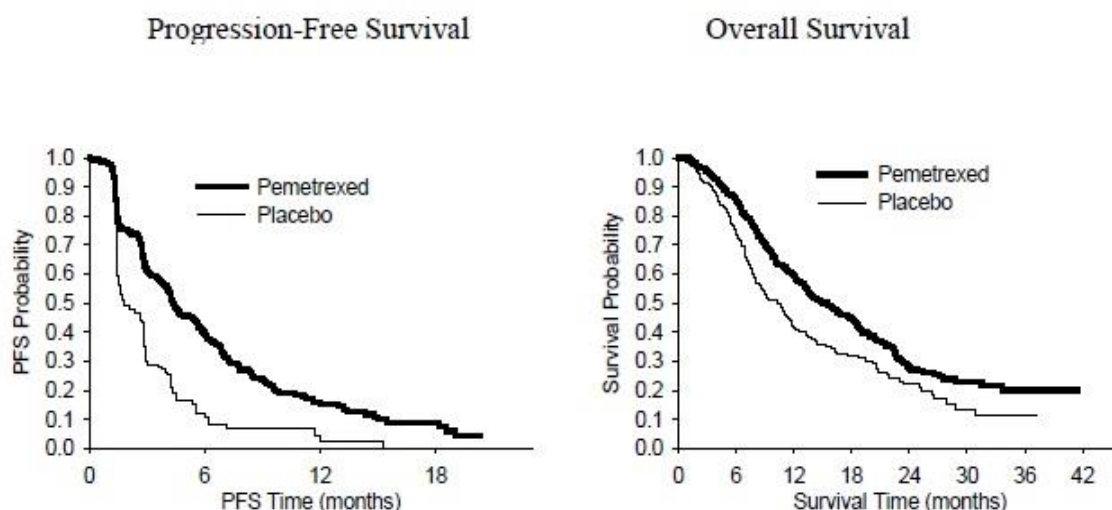
Проучването достига първичната си крайна точка и показва статистически значимо подобрение на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 581$, независимо прегледана популация; медиана съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риска = 0,60, 95% ДИ = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на изследователя. Медианата на OS за общата популация ($n = 663$) е 13,4 месеца за рамото с пеметрексед и 10,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,79 (95% ДИ = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

В съответствие с другите проучвания на пеметрексед, в JMEN е наблюдавана разлика в ефикасността според хистологията на НДКРБД. При пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 430, независимо прегледана популация) медианата на PFS е 4,4 месеца за рамото с пеметрексед и 1,8 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,47 (95% ДИ = 0,37-0,60, p = 0,00001). Медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 481) е 15,5 месеца за рамото с пеметрексед и 10,3 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,70 (95% ДИ = 0,56-0,88, p = 0,002). Като се включи индукционната фаза, медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология е 18,6 месеца за рамото с пеметрексед и 13,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,71 (95% ДИ = 0,56-0,88, p = 0,002).

Резултатите за PFS и OS при пациентите със сквамозноклетъчна хистология не предполагат предимство на пеметрексед в сравнение с плацебо.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

JMEN: Криви на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) на пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология:



PARAMOUNT

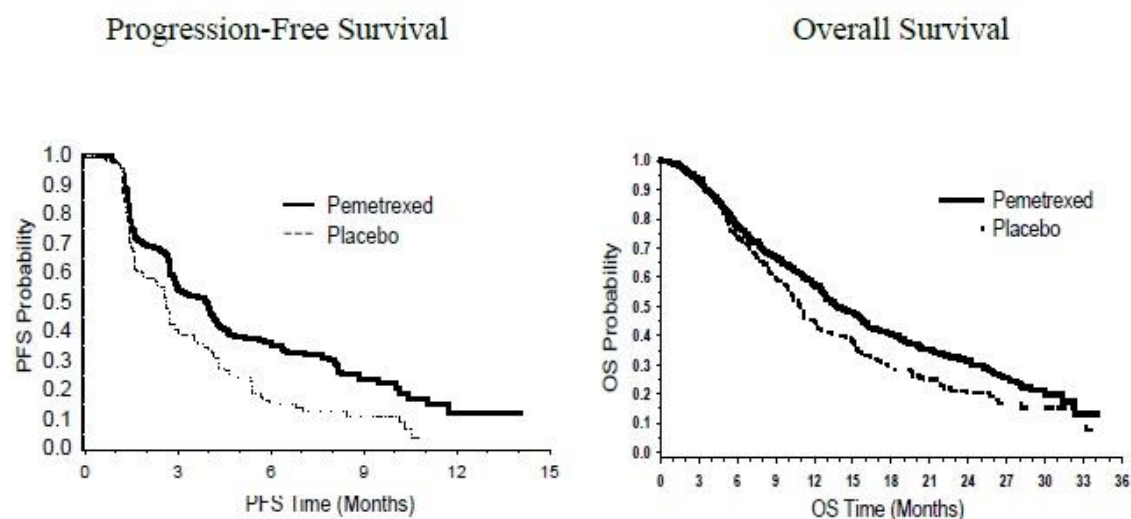
Едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (PARAMOUNT) сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC (N = 359) с плацебо плюс BSC (N = 180) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не е прогресирал след 4 цикъла на първа линия на двойна терапия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, лекувани с пеметрексед плюс индукция с цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, 44,9% имат пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването към индукцията с пеметрексед плюс цисплатин. Пациентите, рандомизирани за поддържащо лечение, е необходимо да имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Медианата на времето от началото на индукционната терапия с пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и в рамото с пеметрексед, и в рамото с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават като медиана 4 цикъла поддържащо лечение с

пеметрексед и 4 цикъла с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед, което представлява най-малко 10 пълни цикъла на пеметрексед.

Проучването достига своята първична крайна точка и показва статистически значимо подобрение на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 472$, независимо прегледана популация; медиана съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коefficient на риска = 0,64, 95% ДИ = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на изследователя. Както е оценено в началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на PFS на рандомизираните пациенти, оценена от изследователя, е 6,9 месеца за рамото с пеметрексед и 5,6 месеца за рамото с плацебо (коefficient на риска = 0,59 95% ДИ = 0,47-0,74).

След индукцията с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда плацебо по отношение на OS (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, coefficient на риска = 0,78, 95% ДИ=0,64-0,96, $p=0,0195$). Към момента на този окончателен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите в рамото с пеметрексед спрямо 21,7% в рамото с плацебо са живи или изгубени за проследяването. Относителният ефект от лечението с пеметрексед е последователен в подгрупите (включително стадий на заболяването, повлияване от индукцията, функционален статус (PS) по ECOG, статус по отношение на тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и е подобен на наблюденията в анализите на некоригираните OS и PFS. Честотата на преживяемост на 1-та година и 2-та година при пациентите, лекувани с пеметрексед, е съответно 58% и 32% в сравнение с 45% и 21% при пациентите, получавали плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на OS на пациентите е 16,9 месеца за рамото с пеметрексед и 14,0 месеца за рамото с плацебо (коefficient на риска= 0,78, 95% ДИ= 0,64-0,96). Процентът на пациентите, които получават лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: Криви на Kaplan Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (оценени от рандомизирането)



Профилите на безопасност при поддържащото лечение с пеметрексед от двете проучвания JMEN и PARAMOUNT са подобни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на

резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ пеметрексед, във всички подгрупи на педиатричната популация при разрешените показания (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациентите с рак с различни солидни тумори в дози, вариращи от 0,2 до 838 mg/m², прилагани като инфузия за период от 10 минути.

Разпределение

Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние 9 l/m². Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се свързва с плазмените протеини приблизително 81%. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане.

Биотрансформация

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Пеметрексед се елиминира главно с урината, като 70% до 90% от приложената доза се открива непроменена в урината през първите 24 часа след приложението. Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се секретира активно от ОАТ3 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min, а елиминационният полуживот в плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс от 90 ml/min).

Вариабилността на клирънса между пациентите е умерена до 19,3%.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременното приложение на цисплатин. Добавянето на фолиева киселина перорално и на витамин В₁₂ интрамускулно не повлиява фармакокинетиката на пеметрексед.

Линейност/нелинейност

Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед не се променя при многократни цикли на лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приложението на пеметрексед на бременни мишки води до намалена фетална жизнеспособност, понижено фетално тегло, непълна осификация на някои скелетни структури и цепнато небце.

Приложението на пеметрексед на мъжки мишки води до репродуктивна токсичност, характеризираща се с понижени нива на фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, направено при кучета от породата бигъл чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 9 месеца, са наблюдавани находки в тестисите (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда мъжкия фертилитет. Женският фертилитет не е изследван.

Пеметрексед не е показал мутагенност нито при *in vitro* тест за хромозомни аберации в яйчникови клетки на китайски хамстери, нито при теста на Ames. Пеметрексед е показал кластогенност при *in vivo* микронуклеарния тест при мишки.

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенен потенциал на пеметрексед.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

Хлороводородна киселина (Е 507) (за корекция на рН)

Трометамол (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително инжекционен разтвор на Рингер-лактат и инжекционен разтвор на Рингер. Поради липсата на други изпитвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин като води до разграждане на цисплатин. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Системите за интравенозно приложение трябва да се промият след приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Реконституирани и инфузионни разтвори

Когато са приготвени според указанията, реконституираният и инфузионният разтвор Пеметрексед Fresenius Kabi не съдържа антимикробни консерванти. Химична и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор пеметрексед е доказана в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник.

За инфузионния разтвор пеметрексед химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 21 дни при съхранение в хладилник и 7 дни при 25°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно, безцветно стъкло тип I, с 20 mm запушалка от хлоробутилова гума, запечатан със синя отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 500 mg пеметрексед.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Прилагайте асептична техника по време на реконституирането и допълнителното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.

- Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Fresenius Kabi. Всеки флакон съдържа излишък от пеметрексед, за да се осигури обявеното на етикета количество.
- Разтворете (реконституирайте) флаконите от 500 mg с 20 ml глюкоза 5% инфузионен разтвор, при което ще се получи разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед. Внимателно завъртете всеки флакон до пълното реконституиране на праха. Полученият разтвор е бистър, а цветът му варира от безцветен до жълт или жълто-зелен, като това не се отразява неблагоприятно на качеството на продукта. рН на реконституирания разтвор е между 6,6 и 7,8. Необходимо е допълнително разреждане.
- Подходящият обем реконституиран разтвор пеметрексед трябва да се разреди допълнително до 100 ml с глюкоза 5% инфузионен разтвор и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути.
- Приготвените според горните указания инфузионни разтвори на пеметрексед са съвместими със системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Да не се употребява при наличие на частици.
- Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предпазни мерки при приложение

Както и при другите потенциално токсични противоракови средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарствени продукти. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Съобщават се няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да се овладее според местната стандартна практика, както при другите вещества, които не предизвикват образуване на мехури.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1115/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юли 2016 г.

Дата на последно подновяване: 21 Април 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 25 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 40 ml концентрат съдържа 1 000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Помощно вещество с известно действие

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 964 mg хидроксипропилбетадекс.

Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 4 820 mg хидроксипропилбетадекс.

Един флакон с 40 ml концентрат съдържа 9 640 mg хидроксипропилбетадекс.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е безцветен до леко жълтеникав или жълто-зеленикав разтвор.

pH е между 6,8 и 7,8.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение на неподлежащ на резекция малигнен плеврален мезотелиом при пациенти, на които до момента не е прилагана химиотерапия.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при поддържащо лечение на локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, при пациенти, чието заболяване не прогресира непосредствено след химиотерапия на основата на платина (вж. точка 5.1).

Пеметрексед Fresenius Kabi е показан за монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.

Дозировка

Пеметрексед Fresenius Kabi в комбинация с цисплатин

Препоръчителната доза Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза на цисплатин е 75 mg/m² телесна повърхност, приложена като инфузия в продължение на два часа, приблизително 30 минути след завършване на инфузията с пеметрексед, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Пациентите трябва да получат адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация, преди и/или след получаване на цисплатин. (вж. точка 6.2 и кратката характеристика на продукта на цисплатин за специфични препоръки при дозиране).

Пеметрексед Fresenius Kabi като самостоятелно средство

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия, в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Схема на премедикация

За да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, трябва да се даде кортикостероид в деня преди, в деня на прилагането и в деня след приложението на пеметрексед. Кортикостероидът трябва да бъде еквивалентен на 4 mg дексаметазон, приложен перорално два пъти на ден (вж. точка 4.4).

За намаляване на токсичността пациентите, лекувани с пеметрексед, трябва да получават също витаминни добавки (вж. точка 4.4). Пациентите трябва всеки ден да приемат перорално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1 000 микрограма). През седемте дни, предшестващи първата доза на пеметрексед, трябва да се приемат най-малко пет дози фолиева киселина, като приемът трябва да продължи през целия курс на терапия и в продължение на 21 дни след последната доза на пеметрексед. Пациентите трябва да получат също интрамускулна инжекция с витамин В₁₂ (1 000 микрограма) в седмицата, предхождаща първата доза на пеметрексед и след това веднъж на всеки три цикъла. Последващите инжекции с витамин В₁₂ могат да се направят в същия ден, в който се прилага пеметрексед.

Проследяване

При пациентите, получаващи пеметрексед, преди всяка доза трябва да се проследява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки (WCC) и брой тромбоцити. Преди всяко приложение на химиотерапия трябва да се правят изследвания на кръвна биохимия за оценка на бъбречната и чернодробната функция. Преди началото на всеки цикъл на химиотерапия е необходимо пациентите да имат абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/mm³ и тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/mm³.

Креатининовият клирънс трябва да бъде ≥ 45 ml/min.

Общият билирубин трябва да бъде $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансферазата (AST или SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT или SGPT) трябва да бъдат ≤ 3 пъти от горната граница на нормата. Стойности на алкалната фосфатаза, AST и ALT ≤ 5 пъти над горната граница на нормата са приемливи при засягане на черния дроб от тумор.

Адаптиране на дозата

Адаптиране на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се основава на най-ниските хематологични стойности или максималната нехематологична токсичност от предшестващия цикъл на терапия. Лечението може да се отложи, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяването лечението на пациентите трябва да се поднови, като се използват указанията в Таблици 1, 2 и 3, които са приложими, когато Пеметрексед Fresenius Kabi се използва самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 – Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – хематологична токсичност	
Най-ниска стойност (надир) на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) < 500/mm ³ и надир на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	75 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³ с кървене ^a , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	50 % от предходната доза (и на пеметрексед, и на цисплатин)

^a Тези критерии отговарят на дефиницията за ≥ ОКТ степен 2 кървене в Общите критерии за токсичност на Националния институт за рака (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (ОКТ v2.0; NCI 1998).

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ степен 3 (с изключение на невротоксичност), приложението на Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се отложи до достигане на стойности по-ниски или равни на тези от преди терапията на пациента. Лечението трябва да се поднови според указанията в Таблица 2.

Таблица 2 – Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – нехематологична токсичност ^{a,б}		
	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
Всяка токсичност степен 3 или 4 с изключение на мукозит	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Всяка диария, налагаща хоспитализация (независимо от степента), или диария степен 3 или 4.	75 % от предходната доза	75 % от предходната доза
Мукозит степен 3 или 4	50 % от предходната доза	100 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

^б С изключение на невротоксичност

Препоръчителното адаптиране на дозата на Пеметрексед Fresenius Kabi и на цисплатин при невротоксичност е показано в Таблица 3. Пациентите трябва да преустановят терапията, ако се наблюдава невротоксичност степен 3 или 4.

Таблица 3 – Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
ОКТ ^a степен	Доза на пеметрексед (mg/m²)	Доза за цисплатин (mg/m²)
0-1	100 % от предходната доза	100 % от предходната доза
2	100 % от предходната доза	50 % от предходната доза

^a Общи критерии за токсичност на Националния институт за рака (ОКТ v2.0; NCI 1998)

Лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се преустанови, ако пациентът получи някаква хематологична или нехематологична токсичност степен 3 или 4 след 2 понижавания на дозата или веднага при появата на невротоксичност степен 3 или 4.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните проучвания не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или по-възрастни са изложени на повишен риск от нежелани реакции в сравнение с пациентите под 65 години. Не е необходимо друго понижение на дозата, освен това, което се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Пеметрексед Fresenius Kabi в педиатричната популация при малигнен плеврален мезотелиом и недробноклетъчен рак на белия дроб.

Пациенти с бъбречно увреждане

(Стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена по метода Tc99m-DPTA за серумен клирънс)

Пеметрексед се елиминира главно непроменен чрез бъбречна екскреция. В клиничните проучвания при пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min не е необходимо друго коригиране на дозата освен това, което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; поради това употребата на пеметрексед не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT) или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Пациенти с чернодробно увреждане с билирубин $> 1,5$ пъти над горната граница на нормата и/или аминотрансфераза $> 3,0$ пъти над горната граница на нормата (при липса на чернодробни метастази) или $> 5,0$ пъти над горната граница на нормата (при наличие на чернодробни метастази) обаче не са проучвани специално.

Начин на приложение

Пеметрексед Fresenius Kabi е за интравенозно приложение. Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi и за указания относно разреждането на Пеметрексед Fresenius Kabi преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

Съпътстващо ваксиниране против жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Пеметрексед може да потисне костномозъчната функция, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (вж. точка 4.8). Миелосупресията обикновено е дозо-ограничаващата токсичност. Пациентите трябва да се проследяват за миелосупресия по време на терапията и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите до възвръщането на абсолютния брой неутрофили (ANC) до $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 и на броя на тромбоцитите до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Понижаването на дозата през последващите цикли се основава на най-ниските стойности на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавана през предишния цикъл (вж. точка 4.2).

Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичност, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекция с неутропения от степен 3/4, когато преди лечението се прилага фолиева киселина и витамин В₁₂. Поради това, всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да се инструктират да приемат фолиева киселина и витамин В₁₂ като профилактична мярка за намаляване на токсичността, свързана с лечението (вж. точка 4.2).

Кожни реакции се съобщават при пациенти, които не са лекувани предварително с кортикостероид. Предварителното лечение с дексаметазон (или еквивалент) може да намали честотата и тежестта на кожните реакции (вж. точка 4.2).

Не са проучени достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min. Поради това, употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс < 45 ml/min не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) трябва да избягват приема на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ибупрофен и ацетилсалицилова киселина (> 1,3 g дневно) 2 дни преди, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

При пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност, които са подходящи за терапия с пеметрексед, приемът на НСПВС с продължителен елиминационен полуживот трябва да се прекъсне най-малко 5 дни преди, в деня на приложението и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

Сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност, се съобщават при самостоятелното приложение на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Много от пациентите, при които те възникват, имат подлежащи рискови фактори за развитие на бъбречни събития, включително дехидратация или налична хипертония или диабет. Нефрогенен безвкусен диабет и бъбречна тубулна некроза са съобщени също в постмаркетинговия период при самостоятелната употреба на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Повечето от тези събития отшумяват след спиране на пеметрексед. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за остра тубулна некроза, намалена бъбречна функция и признаци и симптоми

на нефрогенен безвкусен диабет (напр. хипернатриемия).

Ефектът на течност в третото пространство, като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е напълно определен.

Едно проучване фаза 2 на пеметрексед при 31 пациенти със солидни тумори със стабилна течност в третото пространство не показва разлика в нормализираните по дозата плазмени концентрации на пеметрексед или клирънс в сравнение с пациенти без събиране на течност в третото пространство. Поради това, трябва да се има предвид дрениране на колекцията на течност в третото пространство преди лечението с пеметрексед, но това може да не се наложи.

Поради стомашно-чревната токсичност на пеметрексед, прилаган в комбинация с цисплатин, е наблюдавана тежка дехидратация. Поради това, пациентите трябва да получават адекватно антиеметично лечение и подходяща хидратация преди и/или след лечението.

Сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и мозъчно-съдови събития, се съобщават нечесто по време на клиничните проучвания с пеметрексед, обикновено когато се прилага в комбинация с друго цитотоксично средство. Повечето от пациентите, при които са наблюдавани тези събития, имат налични сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

Състоянието на имunosупресия е често при пациентите със злокачествени заболявания. Поради това, съпътстващата употреба на живи атенюирани ваксини не се препоръчва (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това. Препоръчват се контрацептивни мерки или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранение на сперма преди започване на лечение.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението (вж. точка 4.6).

Докладвани са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след терапия с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обърне особено внимание, като е необходима предпазливост при употреба на други радиосенсибилизиращи средства.

Докладвани са случаи на обрив при пациенти, които преди седмици или години са били подложени на радиотерапия.

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция може да се получи кумулиране на циклодекстрини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен през бъбреците чрез тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Едновременното приложение на нефротоксични лекарства (напр. аминокликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) потенциално би могло да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Тази комбинация трябва да се използва внимателно. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

Едновременното приложение на вещества, които също подлежат на тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), потенциално може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се комбинират с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да се проследява внимателно.

При пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), високи дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, като ибупрофен $> 1\ 600$ mg/ден) и ацетилсалицилова киселина в по-висока доза ($\geq 1,3$ g дневно) могат да намалят елиминирането на пеметрексед и следователно да увеличат появата на нежелани реакции на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава, когато се прилагат по-високи дози НСПВС или ацетилсалицилова киселина едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) едновременното приложение на пеметрексед с НСПВС (напр. ибупрофен) или ацетилсалицилова киселина в по-висока доза трябва да се избягва за 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4).

При липса на данни относно потенциалното взаимодействие с НСПВС с по-продължителен полуживот, като пироксикам или рофекоксиб, едновременното приложение с пеметрексед при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се прекъсне за най-малко 5 дни преди, в деня на и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение на НСПВС е необходимо, пациентите трябва да се проследяват внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и стомашно-чревна токсичност.

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми показват, че не се предвижда пеметрексед да предизвика клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения тромботичен риск при пациенти с рак, употребата на антикоагулационно лечение е честа. Голямата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус по време на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия изисква по-често проследяване на INR (International Normalised Ratio/международно нормализирано съотношение), ако се вземе решение пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти.

Противопоказана едновременна употреба:

Ваксина срещу жълта треска: риск от летална генерализирана болест вследствие на приложението ѝ (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба не се препоръчва:

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксината срещу жълта треска, за която едновременната употреба е противопоказана): риск от системно, възможно летално заболяване. Рискът е повишен при лица, които вече са имunosупресирани от подлежащото им заболяване. Да се използва инактивирана ваксина, когато съществува такава (полиомиелит) (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед и в продължение

на 6 месеца след приключване на лечението. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни мерки и да не планират да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след това. Препоръчват се контрацептивни мерки или въздържание.

Бременност

Няма данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но се подозира, че пеметрексед, както и другите антиметаболити, причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пеметрексед не трябва да се прилага по време на бременност, освен при крайна необходимост след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за плода (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали пеметрексед се екскретира в кърмата при хора и нежелани реакции при кърмачето не могат да се изключат. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с пеметрексед (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим инфертилитет, препоръчва се мъжете да потърсят консултация относно съхранението на сперма, преди да започнат лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения, че пеметрексед може да предизвика умора. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако се появи тази реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с пеметрексед, използван като монотерапия или в комбинация, са костномозъчна супресия, която се проявява като анемия, неутропения, левкопения, тромбоцитопения; и стомашно-чревна токсичност, която се проявява като анорексия, гадене, повръщане, диария, констипация, фарингит, мукозит и стоматит. Други нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алопеция, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдавани събития са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 4 изброява нежеланите лекарствени реакции от основните проучвания за разрешаване за употреба (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN и PARAMOUNT) и постмаркетинговия период, независимо от причинно-следствената връзка с пеметрексед, използван или като монотерапия, или в комбинация с цисплатин.

НЛР са изброени по системно-органен клас по MedDRA. За класифициране по честота е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по

отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Честота на нежеланите лекарствени реакции от всички степени, независимо от причинно-следствената връзка, от основните проучвания за разрешаване за употреба: JMEI (пеметрексед спрямо доцетаксел), JMDB (пеметрексед и цисплатин спрямо гемцитабин и цисплатин), JMCH (пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин), JMEN и PARAMOUNT (пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи спрямо плацебо плюс най-добри поддържащи грижи) и постмаркетинговия период.

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция ^a Фарингит	Сепсис ^b			Дермо-хиподермит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Понижен хемоглобин	Фебрилна неутропения Намален брой тромбоцити	Панцитопения	Автоимунна хемолитична анемия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация				
Нарушения на нервната система		Нарушение на вкуса Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия Замаяност	Мозъчно-съдов инцидент Исхемичен инсулт Интракраниален кръвоизлив			
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухо око Увеличена лакримация Сух кератоконюнктивит Оток на клепачите Заболяване на очната повърхност				
Сърдечни нарушения ^b		Сърдечна недостатъчност Аритмия	Стенокардия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентрикуларна аритмия			

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Съдови нарушения			Периферна исхемия ^в			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия Интерстициален пневмонит ^{бг}			
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипация Болка в корема	Кървоизлив от ректума Стомашно-чревен кървоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит ^д			
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланинаминотрансфераза Повишена аспаратаминотрансфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамация	Хиперпигментация Сърбеж Мультиформен еритем Алопеция Уртикария		Еритем	Синдром на Stevens-Johnson ^б Токсична епидермална некролиза ^б Пемфигоид Булозен дерматит Придобита булозна епидермолиза Еритематозен оток ^в Псевдоцелулит Дерматит Екзема Пруриго	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намален креатининов клирънс Повишен креатинин в кръвта ^д	Бъбречна недостатъчност Намалена скорост на гломерулна филтрация				Нефрогенен инсипиден диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гръдния кош Възпаление на лигавиците				

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания		Увеличена гамаглутамилтрансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиационна памет		

^a със и без неутропения

^b в някои случаи с летален изход

^b понякога води до некроза на крайниците

^c с дихателна недостатъчност

^d наблюдавано само в комбинация с цисплатин

^e главно на долните крайници

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщените симптоми на предозиране включват неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит, сензорна полиневропатия и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции със или без треска, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на кръвната картина и ако е необходимо да получат поддържащо лечение. При лечение на предозиране с пеметрексед трябва да се има предвид употребата на калциев фолилат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA04

Пеметрексед е мултитаргетно противораково антифолатно средство, което оказва своето действие чрез прекъсване на критични зависими от фолатите метаболитни процеси, жизнено важни за клетъчната репликация.

Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се проявява като мултитаргетно антифолатно средство като инхибира тимидилат синтазата (TS), дихидрофолат редуказата (DHFR) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT), които са основни зависими от фолатите ензими за биосинтезата *de novo* на тимидиновите и пуриновите нуклеотиди. Пеметрексед се транспортира до клетките както чрез редуциран фолатен преносител, така и чрез транспортните системи на мембрания фолат-свързващ протеин. Веднъж попаднал в

клетката, пеметрексед бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматни форми от ензима фолил полиглутамат синтетаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и са дори по-мощни инхибитори на TS и GARFT. Полиглутаматията е процес, зависим от времето и концентрацията, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на лекарството в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHACIS, многоцентрово, рандомизирано, единично-сляпо проучване фаза 3 на пеметрексед плюс цисплатин спрямо цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, показва, че пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, имат клинично значимо предимство на удължаване на медианата на преживяемостта от 2,8 месеца в сравнение с пациентите, получаващи само цисплатин.

По време на проучването към терапията на пациентите е добавена ниска доза фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на това проучване е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани в рамото, което получава проучваното лекарство (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, които получават добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ по време на целия курс на лечение в хода на проучването (напълно суплементирани). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Таблица 5. Ефикасност на пеметрексед плюс цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

Показател за ефикасност	Рандомизирани и лекувани пациенти		Напълно суплементирани пациенти	
	Пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (месеци) (95% ДИ)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log rank p-стойност ^a	0,020		0,051	
Медиана на време до туморна прогресия (месеци) (95% ДИ)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,008	
Време до неуспех на лечението (месеци) (95% ДИ)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log rank p-стойност ^a	0,001		0,001	
Степен на общ отговор ^b (95% ДИ)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-стойност ^a	< 0,001		< 0,001	

Съкращение: ДИ = доверителен интервал

^a p-стойността се отнася до сравнението между рамената.

^b В рамото с пеметрексед/цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и напълно суплементирани (N = 167)

С помощта на Скалата за симптоми при рак на белия дроб (Lung Cancer Symptom Scale) е доказано статистически значимо подобрение на клинично значимите симптоми (болка и диспнея), свързани с малигниения плеврален мезотелиом, в рамото с пеметрексед/цисплатин (212 пациенти) спрямо рамото само с цисплатин (218 пациенти). Наблюдавани са също статистически значими разлики в тестовите за белодробна функция. Разделянето между рамената на лечение е постигнато чрез подобрение на белодробната функция в рамото с пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

Има ограничени данни при пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, лекувани с пеметрексед самостоятелно. Пеметрексед в доза от 500 mg/m² е проучен като самостоятелно средство при 64 пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, нелекувани с химиотерапия. Степента на пълен отговор е 14,1 %.

НДКРБД, лечение от втора линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКРБД след предшествваща химиотерапия показва медиана на времето на преживяемост от 8,3 месеца при пациентите, лекувани с пеметрексед (популация, желаеща да бъде лекувана (ИТТ) n = 283) и 7,9 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (ИТТ n = 288). Предшествващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на НДКРБД за ефекта от лечението върху общата преживяемост (OS) е в полза на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с НДКРБД с хистология, различна от предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 399, 9,3 спрямо 8,0 месеца, коригиран HR = 0,78; 95% ДИ = 0,61-1,00, p = 0,047), и е в полза на доцетаксел при хистология на предимно сквамозно-клетъчен карцином (n = 172, 6,2 спрямо 7,4 месеца, коригиран HR = 1,56; 95% ДИ = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничени клинични данни от друго рандомизирано контролирано клинично изпитване фаза 3 показват, че данните за ефикасност (OS, преживяемост без прогресия (PFS)) на пеметрексед са подобни между пациентите, предварително лекувани с доцетаксел (n = 41), и пациентите, които не са получавали предварително лечение с доцетаксел (n = 540).

Таблица 6. Ефикасност на пеметрексед спрямо доцетаксел при НДКРБД - ИТТ популация

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
• Медиана (месеци)	8,3	7,9
• 95% ДИ за медиана	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• HR	0,99	
• 95% ДИ за HR	(0,82 – 1,20)	
• Неинфериорна p-стойност (HR)	0,226	
Преживяемост без прогресия (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
• Медиана	2,9	2,9
• HR (95% ДИ)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)	(N = 283)	(N = 288)
• Медиана	2,3	2,1
• HR (95% ДИ)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Отговор (n: определен като отговор)	(N = 264)	(N = 274)

• Степен на отговор (%) (95% ДИ)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Стабилно заболяване	45,8	46,4

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ИТТ = intent to treat; N = размер на общата популация

НДКРБД, лечение от първа линия

Многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пеметрексед плюс цисплатин спрямо гемцитабин плюс цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с локално авансирал или метастатичен (стадий IIIb или IV) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ИТТ] популация n = 862) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефикасност като гемцитабин плюс цисплатин (ИТТ n = 863) по отношение на OS (коригиран коефициент на риска 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ за ефикасност е въз основа на ИТТ популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефикасност също са оценени при определената по протокол (Protocol Qualified - PQ) популация. Анализите на ефикасността, използващи PQ популация, са съвместими с анализите за ИТТ популацията и подкрепят не по-малката ефикасност (non-inferiority) на РС спрямо GS.

PFS и степента на общ отговор са подобни между рамената на лечение: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 5,1 месеца за гемцитабин плюс цисплатин (коригиран коефициент на риска 1,04; 95% ДИ = 0,94-1,15), а степента на общ отговор е 30,6% (95% ДИ = 27,3-33,9) за пеметрексед плюс цисплатин спрямо 28,2% (95% ДИ = 25,0-31,4) за гемцитабин плюс цисплатин. Данните за PFS се потвърждават частично при независим преглед (400/1725 пациенти са рандомизирано избрани за прегледа).

Анализът на влиянието на хистологията на НДКРБД върху OS показва клинично значими разлики в преживяемостта според хистологията, вижте таблицата по-долу.

Таблица 7. Ефикасност на пеметрексед + цисплатин срещу гемцитабин + цисплатин като първа линия при НДКРБД – ИТТ популация и хистологични подгрупи.

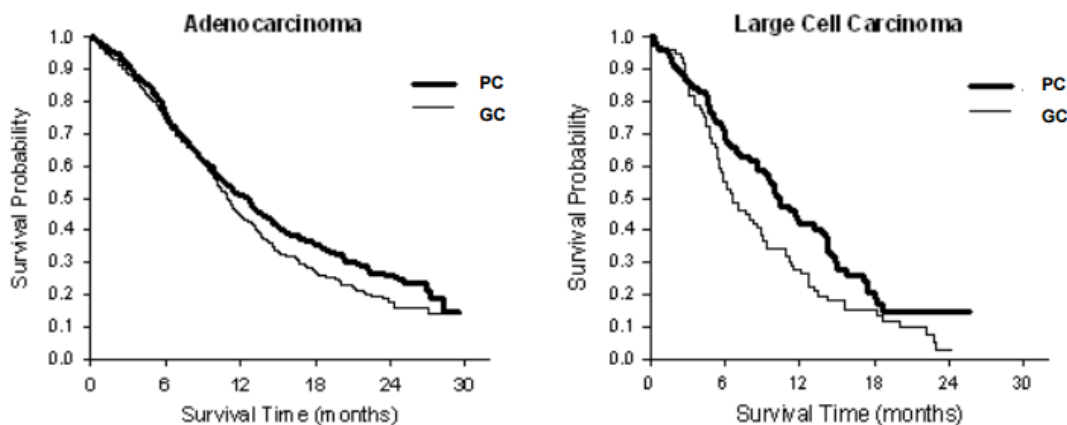
ИТТ популация и хистологични подгрупи	Медиана на общата преживяемост в месеци (95% ДИ)				Коригиран коефициент на риска (HR) (95% ДИ)	Превъзходство p-стойност
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ИТТ популация (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Аденокарцином (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
Едроклетъчен (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
Други (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
Сквамозно-клетъчен (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

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; ИТТ = intent-to-treat (популация, желаеща да бъде

лекувана); N = размер на общата популация

^a Статистически значимо за не по-малка ефикасност (noninferiority), като целият доверителен интервал за HR е доста под границата за не по-малка ефикасност 1,17645 ($p < 0,001$).

Криви на Kaplan Meier за обща преживяемост според хистологията



Съкращения: PC = пеметрексед + цисплатин; GC = гемцитабин + цисплатин

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед плюс цисплатин в рамките на хистологичните подгрупи.

Пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, се нуждаят от по-малко трансфузии (16,4% спрямо 28,9%, $p < 0,001$), трансфузии на червени кръвни клетки (16,1% спрямо 27,3%, $p < 0,001$) и трансфузии на тромбоцити (1,8% спрямо 4,5%, $p = 0,002$). Пациентите се нуждаят също от по-малко приложение на еритропоетин/дарбопоетин (10,4% спрямо 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор/гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор) (3,1% спрямо 6,1%, $p = 0,004$) и препарати на желязо (4,3% спрямо 7,0%, $p = 0,021$).

НДРБД, поддържащо лечение

JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (JMEN), сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи (best supportive care - BSC) ($n = 441$) спрямо плацебо плюс BSC ($n = 222$) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД, който не прогресира след 4 цикъла на първа линия двойна терапия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Първа линия на двойна терапия, съдържаща пеметрексед, не е включвана. Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Пациентите получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността се измерват от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават поддържащо лечение с медиана 5 цикъла с пеметрексед и 3,5 цикъла с плацебо. Общо 213 пациенти (48,3%) завършват ≥ 6 цикъла и общо 103 пациенти (23,4%) завършват ≥ 10 цикъла на лечение с пеметрексед.

Проучването достига първичната си крайна точка и показва статистически значимо подобрение на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 581$, независимо прегледана популация; медиана съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент

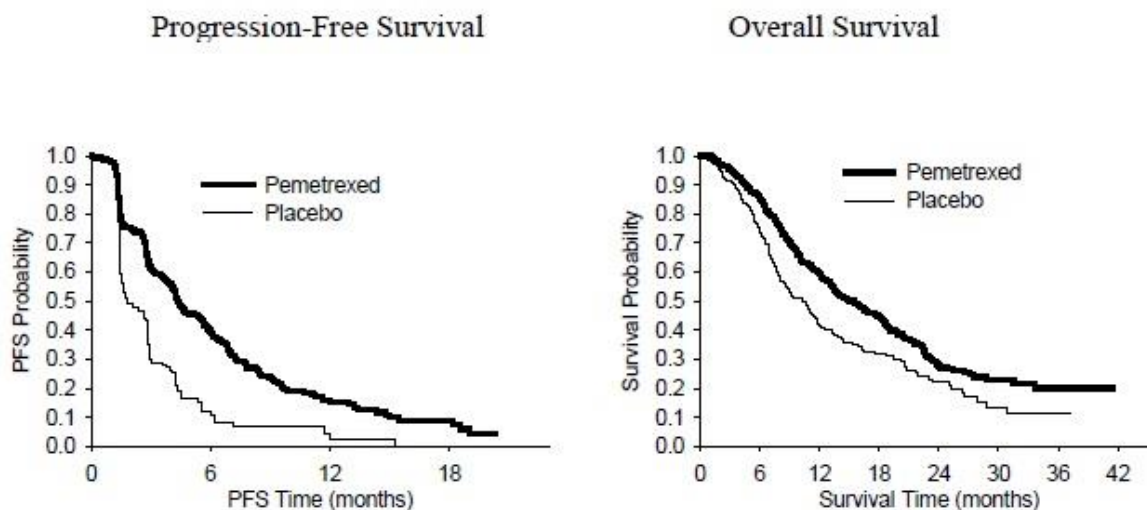
на риска = 0,60, 95% ДИ = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на изследователя. Медианата на OS за общата популация ($n = 663$) е 13,4 месеца за рамото с пеметрексед и 10,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,79 (95% ДИ = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

В съответствие с другите проучвания на пеметрексед, в JMEN е наблюдавана разлика в ефикасността според хистологията на НДКРБД. При пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология ($n = 430$, независимо прегледана популация) медианата на PFS е 4,4 месеца за рамото с пеметрексед и 1,8 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,47 (95% ДИ = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология ($n = 481$) е 15,5 месеца за рамото с пеметрексед и 10,3 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,70 (95% ДИ = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Като се включи индукционната фаза, медианата на OS за пациентите с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология е 18,6 месеца за рамото с пеметрексед и 13,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риска = 0,71 (95% ДИ = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Резултатите за PFS и OS при пациентите със сквамозноклетъчна хистология не предполагат предимство на пеметрексед в сравнение с плацебо.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

JMEN: Криви на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) на пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология:



PARAMOUNT

Едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (PARAMOUNT) сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC ($N = 359$) с плацебо плюс BSC ($N = 180$) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не е прогресирал след 4 цикъла на първа линия на двойна терапия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, лекувани с пеметрексед плюс индукция с цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От

рандомизираните пациенти, 44,9% имат пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването към индукцията с пеметрексед плюс цисплатин.

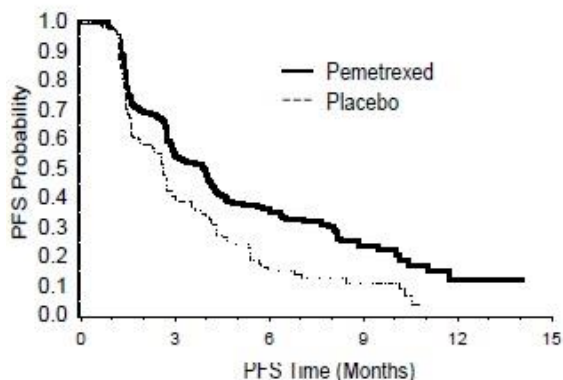
Пациентите, рандомизирани за поддържащо лечение, е необходимо да имат функционален статус 0 или 1 по ECOG. Медианата на времето от началото на индукционната терапия с пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и в рамото с пеметрексед, и в рамото с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизиране след завършване на терапията от първа линия (индукция). Пациентите получават като медиана 4 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед и 4 цикъла с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед, което представлява най-малко 10 пълни цикъла на пеметрексед.

Проучването достига своята първична крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 472$, независимо прегледана популация; медиана съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коефициент на риска = 0,64, 95% ДИ = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). Независимият преглед на КТ изображенията на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS на изследователя. Както е оценено в началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на PFS на рандомизираните пациенти, оценена от изследователя, е 6,9 месеца за рамото с пеметрексед и 5,6 месеца за рамото с плацебо (коефициент на риска = 0,59 95% ДИ = 0,47-0,74).

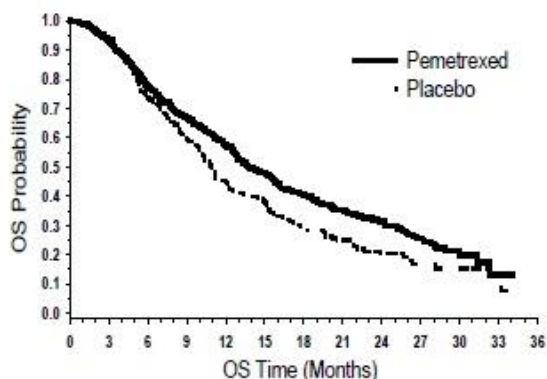
След индукцията с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда плацебо по отношение на OS (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, коефициент на риска = 0,78, 95% ДИ=0,64-0,96, $p=0,0195$). Към момента на този окончателен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите в рамото с пеметрексед спрямо 21,7% в рамото с плацебо са живи или изгубени за проследяването. Относителният ефект от лечението с пеметрексед е последователен в подгрупите (включително стадий на заболяването, повлияване от индукцията, функционален статус (PS) по ECOG, статус по отношение на тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и е подобен на наблюденията в анализите на некоригираните OS и PFS. Честотата на преживяемост на 1-та година и 2-та година при пациентите, лекувани с пеметрексед, е съответно 58% и 32% в сравнение с 45% и 21% при пациентите, получавали плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на OS на пациентите е 16,9 месеца за рамото с пеметрексед и 14,0 месеца за рамото с плацебо (коефициент на риска = 0,78, 95% ДИ= 0,64-0,96). Процентът на пациентите, които получават лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: Криви на Kaplan Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (оценени от рандомизирането)

Progression-Free Survival



Overall Survival



Профилите на безопасност при поддържащото лечение с пеметрексед от двете проучвания JMEN и PARAMOUNT са подобни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ пеметрексед, във всички подгрупи на педиатричната популация при разрешените показания (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациентите с рак с различни солидни тумори в дози, вариращи от 0,2 до 838 mg/m², прилагани като инфузия за период от 10 минути.

Разпределение

Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние 9 l/m². Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се свързва с плазмените протеини приблизително 81%. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане.

Биотрансформация

Пеметрексед се подлага на ограничен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Пеметрексед се елиминира главно с урината, като 70% до 90% от приложената доза се открива непроменена в урината през първите 24 часа след приложението. Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед се секретира активно от OAT3 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min, а елиминационният полуживот в плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс от 90 ml/min). Вариабилността на клирънса между пациентите е умерена до 19,3%.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременното приложение на цисплатин. Добавянето на фолиева киселина перорално и на витамин B₁₂ интрамускулно не повлиява фармакокинетиката на пеметрексед.

Линейност/нелинейност

Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед

се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед не се променя при многократни цикли на лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приложението на пеметрексед на бременни мишки води до намалена фетална жизнеспособност, понижено фетално тегло, непълна осификация на някои скелетни структури и цепнато небце.

Приложението на пеметрексед на мъжки мишки води до репродуктивна токсичност, характеризираща се с понижени нива на фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, направено при кучета от породата бигъл чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 9 месеца, са наблюдавани находки в тестисите (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда мъжкия фертилитет. Женският фертилитет не е изследван.

Пеметрексед не е показал мутагенност нито при *in vitro* тест за хромозомни аберации в яйчникови клетки на китайски хамстери, нито при теста на Ames. Пеметрексед е показал кластогенност при *in vivo* микронуклеарния тест при мишки.

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенен потенциал на пеметрексед.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс
Хлороводородна киселина (E 507) (за корекция на рН)
Трометамол (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително инжекционен разтвор на Рингер-лактат и инжекционен разтвор на Рингер. Поради липсата на други изпитвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин като води до разграждане на цисплатин. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Системите за интравенозно приложение трябва да се промият след приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване на разрежения разтвор е доказана за 21 дни при съхранение в хладилник и 7 дни при 25°C. Когато е приготвен според указанията, инфузионният разтвор Пеметрексед Fresenius Kabi не съдържа антибактериални консерванти. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са

отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от прозрачно, безцветно стъкло тип I, с 20 mm гумена запушалка, запечатан със зелена отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 4 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg/20 ml концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от прозрачно, безцветно стъкло, тип I, с 20 mm гумена запушалка, запечатан със синя отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 20 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Пеметрексед Fresenius Kabi 1 000 mg/40 ml концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от прозрачно, безцветно стъкло, тип I, с 20 mm гумена запушалка, запечатан с червена отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 40 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Прилагайте асептична техника по време на разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
- Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Fresenius Kabi.
- Подходящият обем Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се разрежи до 100 ml с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции или с глюкоза 5% инфузионен разтвор и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути.
- Пригответе според горните указания инфузионни разтвори на пеметрексед са съвместими със системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Да не се употребява при наличие на частици.
- Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предпазни мерки при приложение

Както и при другите потенциално токсични противоракови средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва

се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарствени продукти. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Съобщават се няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да се овладее според местната стандартна практика, както при другите вещества, които не предизвикват образуване на мехури.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юли 2016 г.
Дата на последно подновяване: 21 Април 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Германия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

След разтваряне, всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

манитол, хлороводородна киселина, трометамол
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1115/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Цитотоксично

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

След разтваряне, всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

манитол, хлороводородна киселина, трометамол
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1115/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Цитотоксично

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Fresenius Kabi 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 25 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 40 ml концентрат съдържа 1 000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

хидроксипропилбетадекс, хлороводородна киселина, трометамол и вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

100 mg/4 ml

1 флакон

500 mg/20 ml

1 флакон

1 000 mg/40 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане.

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

Трябва да се разрежда само в 0,9% NaCl или 5% разтвор на глюкоза

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Пеметрексед Fresenius Kabi 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1 000 mg/40 ml

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед (pemetrexed)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Пеметрексед Fresenius Kabi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi
3. Как да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Пеметрексед Fresenius Kabi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Пеметрексед Fresenius Kabi и за какво се използва

Пеметрексед Fresenius Kabi е лекарство, използвано за лечение на рак.

Пеметрексед Fresenius Kabi се прилага в комбинация с цисплатин, друго противораково лекарство, за лечение на злокачествен плеврален мезотелиом, форма на рак, която засяга обвивката на белия дроб, на пациенти, които не са получавали преди това химиотерапия.

Пеметрексед Fresenius Kabi се прилага също в комбинация с цисплатин за първоначално лечение на пациенти с напреднал стадий на рак на белия дроб.

Пеметрексед Fresenius Kabi може да Ви бъде предписан, ако имате рак на белия дроб в напреднал стадий и ако заболяването Ви се повлиява от лечението или остава в значителна степен непроменено след първоначалната химиотерапия.

Пеметрексед Fresenius Kabi е също лечение за пациенти с рак на белия дроб в напреднал стадий, чието заболяване е прогресирало, след като е използвана друга начална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi

Не използвайте Пеметрексед Fresenius Kabi

- ако сте алергични към пеметрексед или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако кърмите; трябва да преустановите кърменето по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi.
- ако наскоро Ви е поставена или предстои да Ви се постави ваксина срещу жълта треска.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или болничния фармацевт, преди да получите Пеметрексед Fresenius

Kabi.

Ако в момента имате или преди това сте имали проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, тъй като може да не можете да приемате Пеметрексед Fresenius Kabi. Преди всяка инфузия ще Ви се взема кръв, за да се оцени бъбречната и чернодробната функция и да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получите Пеметрексед Fresenius Kabi. Вашият лекар може да реши да промени дозата или да отложи лечението в зависимост от общото Ви състояние и ако броят на кръвните клетки е твърде нисък. Ако Вие получавате също цисплатин, Вашият лекар ще се погрижи да сте добре хидратирани и да получите подходящо лечение преди и след получаване на цисплатин, за да се предотврати повръщане.

Ако сте имали или Ви предстои лъчетерапия, моля кажете на Вашия лекар, тъй като при лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi може да се появи ранна или късна реакция към облъчването.

Ако наскоро сте били ваксинирани, моля кажете на Вашия лекар, тъй като е възможно това да предизвика нежелани ефекти с Пеметрексед Fresenius Kabi.

Ако имате сърдечно заболяване или анамнеза за сърдечно заболяване, моля кажете на Вашия лекар.

Ако имате събиране на течност около белите дробове, Вашият лекар може да реши да отстрани течността, преди да Ви се приложи Пеметрексед Fresenius Kabi.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши, защото няма опит с това лекарство при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Пеметрексед Fresenius Kabi

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакво лекарство за болка или възпаление (подуване), като лекарства, наречени “нестероидни противовъзпалителни средства” (НСПВС), включително лекарства, купени без рецепта от лекар (като ибупрофен). Съществуват много видове НСПВС с различна продължителност на действие. Въз основа на планираната дата за инфузия на Пеметрексед Fresenius Kabi и/или състоянието на бъбречната Ви функция, Вашият лекар трябва да Ви посъветва какви лекарства може да приемате и кога може да ги приемате. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт дали някое от Вашите лекарства е НСПВС.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **кажете на Вашия лекар**. Употребата на Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се избягва по време на бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалния риск от прилагането на Пеметрексед Fresenius Kabi по време на бременност. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi и в продължение на 6 месеца след получаване на последната доза.

Кърмене

Ако кърмите, кажете на Вашия лекар.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi.

Фертилитет

Мъжете се съветват да не стават бащи по време на и до 3 месеца след лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi и поради това трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с

Пеметрексед Fresenius Kabi и до 3 месеца след това. Ако искате да създадете дете по време на лечението или в 3-те месеца след него, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт. Пеметрексед Fresenius Kabi може да повлияе на способността Ви да имате деца. Говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно съхранение на сперма преди началото на терапията.

Шофиране и работа с машини

Пеметрексед Fresenius Kabi може да Ви накара да се чувствате уморени. Внимавайте, когато шофирате или работите с машини.

3. Как да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi

Дозата Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 милиграма за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност. Ръстът и теглото Ви се измерват, за да се изчисли телесната Ви повърхност. Вашият лекар ще използва тази телесна повърхност, за да изчисли дозата, която е подходяща за Вас. Тази доза може да бъде коригирана или лечението може да се отложи в зависимост от броя на кръвните Ви клетки и общото Ви състояние. Болничен фармацевт, медицинска сестра или лекар ще смесят Пеметрексед Fresenius Kabi прах с глюкоза 5% инфузионен разтвор преди той да Ви се приложи.

Вие винаги ще получавате Пеметрексед Fresenius Kabi като инфузия в една от вените Ви. Инфузията ще продължи приблизително 10 минути.

Когато Пеметрексед Fresenius Kabi се използва в комбинация с цисплатин:

Лекарят или болничният фармацевт ще изчисли дозата, от която се нуждаете, въз основа на ръста и теглото Ви. Цисплатин също се прилага чрез инфузия в една от вените Ви и се прилага приблизително 30 минути след завършване на инфузията на Пеметрексед Fresenius Kabi. Инфузията на цисплатин ще продължи приблизително 2 часа.

Обикновено Вие трябва да получавате инфузия веднъж на 3 седмици.

Допълнителни лекарства:

Кортикостероиди: Вашият лекар ще Ви предпише таблетки кортикостероид (еквивалентен на 4 милиграма дексаметазон два пъти на ден), които ще трябва да вземате в деня преди, в деня на и в деня след лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi. Това лекарство се прилага, за да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, които може да получите по време на Вашето противораково лечение.

Витаминни добавки: Вашият лекар ще Ви предпише за приемане през устата фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 микрограма), които трябва да приемате веднъж на ден, докато се лекувате с Пеметрексед Fresenius Kabi. Трябва да вземате най-малко 5 дози по време на седемте дни преди първата доза Пеметрексед Fresenius Kabi. Трябва да продължите приема на фолиева киселина 21 дни след последната доза Пеметрексед Fresenius Kabi. Вие ще получите също инжекция с витамин В₁₂ (1000 микрограма) в седмицата преди приложението на Пеметрексед Fresenius Kabi и след това приблизително през 9 седмици (това съответства на 3 курса на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi). Витамин В₁₂ и фолиева киселина Ви се дават, за да се намалят възможните токсични ефекти на противораковото лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да се свържете веднага с Вашия лекар, ако забележите нещо от следните:

- Повишена температура или инфекция (съответно, често или много често): ако имате температура 38°C или по-висока, изпотяване или други признаци на инфекция (тъй като може да имате по-малко бели кръвни клетки от нормалното, което е много често). Инфекцията (сепсис) може да бъде тежка и би могла да доведе до смърт.
- Ако започнете да чувствате болка в гърдите (често) или имате ускорен пулс (нечесто).
- Ако имате болка, зачервяване, подуване или рани в устата (много често).
- Алергична реакция: ако развиете кожен обрив (много често)/усещане за парене или боцкане (често) или повишена температура (често). Рядко кожните реакции може да бъдат тежки и биха могли да доведат до смърт. Свържете се с Вашия лекар, ако получите тежък обрив, сърбеж или образуване на мехури (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза).
- Ако получите умора, прималяване, лесно се задъхвате или ако изглеждате бледи (тъй като може да имате по-малко хемоглобин от нормалното, което е много често).
- Ако получите кръвене от венците, носа или устата или каквото и да е кръвене, което не спира, червеникава или розовееща урина, неочаквано насиняване (тъй като може да имате по-малко тромбоцити от нормалното, което е често).
- Ако получите внезапен недостиг на въздух, силна болка в гърдите или кашлица с кръвави храчки (нечесто) (може да бъде признак на наличие на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове)

Други нежелани реакции на пеметрексед може да включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Инфекция

Фарингит (възпалено гърло)

Нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки)

Нисък брой бели кръвни клетки

Нисък хемоглобин (анемия)

Болка, зачервяване, оток или възпаление на устата

Загуба на апетит

Повръщане

Диария

Гадене

Кожен обрив

Лющене на кожата

Отклонения в кръвните изследвания, отчитащи намалена бъбречна функция

Умора (уморяемост)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

Инфекция на кръвта

Повишена телесна температура с нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки)

Нисък брой тромбоцити

Алергична реакция

Загуба на телесни течности

Промяна на вкуса

Увреждане на двигателните нерви, което може да причини мускулна слабост и атрофия (отслабване) основно на ръцете и краката

Увреждане на сетивните нерви, което може да причини загуба на чувствителност, пареща болка и нестабилна походка

Замаяност

Възпаление или оток на конюнктивата (лигавицата, която покрива вътрешната повърхност на клепачите и бялата част на окото)

Сухо око

Сълзене на очите

Сухота на конюнктивата (лигавицата, която покрива вътрешната повърхност на клепачите и бялата част на окото) и роговицата (прозрачният слой пред ириса и зеницата)

Оток на клепачите

Нарушение на очите със сухота, сълзене, дразнене и/или болка

Сърдечна недостатъчност (състояние, което засяга силата на изпомпване на сърдечния мускул)

Неправилен сърдечен ритъм

Лошо храносмилане

Запек

Болка в корема

Черен дроб: увеличаване на количеството на химичните вещества в кръвта, произвеждани от черния дроб

Повишена пигментация на кожата

Сърбеж по кожата

Обрив по тялото, при който петната приличат на мишена

Загуба на коса

Копривна треска

Загуба на бъбречна функция

Намалена бъбречна функция

Повишена телесна температура

Болка

Натрупване на течност в телесните тъкани, причиняващо оток

Болка в гърдния кош

Възпаление и разязвяване на лигавиците на храносмилателния тракт

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Намален брой на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите

Удар

Вид удар, при който мозъчна артерия е запушена

Кръвоизлив в черепа

Стенокардия (болка в гърдния кош, причинена от намален приток на кръв към сърцето)

Инфаркт

Стеснение или запушване на коронарните артерии

Учестен сърдечен ритъм

Недостатъчен приток на кръв към крайниците

Запушване на една от белодробните артерии

Възпаление и сраствания на обвивката на белите дробове с проблеми в дишането

Изхождане на яркочервена кръв от ануса

Кървене в храносмилателния тракт

Чревна перфорация (разкъсване)

Възпаление на лигавицата на хранопровода

Възпаление на лигавицата на дебелото черво, което може да бъде придружено от чревно или ректално кървене (наблюдавано само в комбинация с дисплатин)

Възпаление, оток, зачервяване и ерозия на лигавицата на хранопровода, причинени от лъчетерапия

Възпаление на белите дробове, причинено от лъчетерапия

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Разрушаване на червените кръвни клетки

Анафилактичен шок (тежка алергична реакция)

Възпалително заболяване на черния дроб

Зачервяване на кожата

Кожен обрив, който се появява навсякъде в облъчвана преди това област

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 човека)

Инфекции на кожата и меките тъкани

Синдром на Стивънс-Джонсън (вид тежка реакция на кожата и лигавиците, която може да бъде животозастрашаваща)

Токсична епидермална некролиза (вид тежка кожна реакция, която може да бъде животозастрашаваща)

Автоимунно заболяване, което причинява обриви и мехури по кожата на краката, ръцете и корема

Възпаление на кожата, характеризиращо се с наличие на були (големи мехури), изпълнени с течност

Изтъняване на кожата, мехури, ерозии и белези по кожата

Зачервяване, болка и оток главно по долните крайници

Възпаление на кожата и подкожната мастна тъкан (псевдоцелулит)

Възпаление на кожата (дерматит)

Кожата става възпалена, сърбяща, зачервена, напукана и грапава

Силно сърбящи петна

С неизвестна честота (*честотата не може да бъде оценена от наличните данни*)

Форма на диабет, дължаща се главно на заболяване на бъбреците

Заболяване на бъбреците, включващо загиване на епителните клетки, които образуват бъбречните каналчета

Вие може да имате някои от тези симптоми и/или заболявания. Трябва да кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, когато се появят някои от тези нежелани реакции.

Ако сте притеснени относно някои от нежеланите реакции, говорете с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Пеметрексед Fresenius Kabi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Разтворени и инфузионни разтвори: Продуктът трябва да се използва веднага. Когато е приготвен според указанията, химична и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор пеметрексед е доказана в продължение на 24 часа при съхранение в хладилник. За инфузионния разтвор пеметрексед, химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 21 дни при съхранение в хладилник и 7 дни при 25°C.

Това лекарство не трябва да се използва, ако има някакви признаци за наличие на видими частици.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Пеметрексед Fresenius Kabi

Активното вещество е пеметрексед.

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg: Всеки флакон съдържа 100 милиграма пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg: Всеки флакон съдържа 500 милиграма пеметрексед (като пеметрексед диацид).

След разтваряне, разтворът съдържа 25 mg/ml пеметрексед. Необходимо е допълнително разреждане от медицински специалист преди приложението. Другите съставки са манитол, хлороводородна киселина и трометамол.

Как изглежда Пеметрексед Fresenius Kabi и какво съдържа опаковката

Пеметрексед Fresenius Kabi е прах за концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон. Той е бял до почти бял лиофилизиран прах или твърда маса.

Наличен е в опаковки по 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Германия

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба, работа и изхвърляне.

- Прилагайте асептична техника по време на реконституирането и допълнителното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
- Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Fresenius Kabi. Всеки флакон съдържа излишък от пеметрексед, за да се осигури обявеното на етикета количество.

Пеметрексед Fresenius Kabi 100 mg:

- Разтворете (реконституирайте) всеки флакон от 100 mg с 4,2 ml глюкоза 5% инфузионен разтвор, при което ще се получи разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед.

Пеметрексед Fresenius Kabi 500 mg:

- Разтворете (реконституирайте) всеки флакон от 500 mg с 20 ml глюкоза 5% инфузионен разтвор, при което ще се получи разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед.
- Внимателно завъртете всеки флакон до пълното реконституиране на праха. Полученият разтвор е бистър, а цветът му варира от безцветен до жълт или жълто-зелен, като това не се отразява неблагоприятно на качеството на продукта. рН на реконституирания разтвор е между 6,6 и 7,8. Необходимо е допълнително разреждане.
- Подходящият обем реконституиран разтвор пеметрексед трябва да се разреди допълнително до 100 ml с глюкоза 5% инфузионен разтвор и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути.
- Пригответе според горните указания инфузионни разтвори на пеметрексед са съвместими със системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин. Пеметрексед е несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително инжекционен разтвор на Рингер-лактат и инжекционен разтвор на Рингер.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин като води до разграждане на цисплатин. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Системите за интравенозно приложение трябва да се промият след приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi.

- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Да не се употребява при наличие на частици.
- Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предпазни мерки при приложение: Както и при другите потенциално токсични противоракови средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарствени продукти.

Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Съобщават се няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да се овладее според местната стандартна практика, както при другите вещества, които не предизвикват образуване на мехури.

Листовка: информация за потребителя

Пеметрексед Fresenius Kabi 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор пеметрексед (pemetrexed)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Пеметрексед Fresenius Kabi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi
3. Как да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Пеметрексед Fresenius Kabi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Пеметрексед Fresenius Kabi и за какво се използва

Пеметрексед Fresenius Kabi е лекарство, използвано за лечение на рак.

Пеметрексед Fresenius Kabi се прилага в комбинация с цисплатин, друго противораково лекарство, за лечение на злокачествен плеврален мезотелиом, форма на рак, която засяга обвивката на белия дроб, на пациенти, които не са получавали преди това химиотерапия.

Пеметрексед Fresenius Kabi се прилага също в комбинация с цисплатин за първоначално лечение на пациенти с напреднал стадий на рак на белия дроб.

Пеметрексед Fresenius Kabi може да Ви бъде предписан, ако имате рак на белия дроб в напреднал стадий и ако заболяването Ви се повлиява от лечението или остава в значителна степен непроменено след първоначалната химиотерапия.

Пеметрексед Fresenius Kabi е също лечение за пациенти с рак на белия дроб в напреднал стадий, чието заболяване е прогресирало, след като е използвана друга начална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi

Не използвайте Пеметрексед Fresenius Kabi

- ако сте алергични към пеметрексед или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите; трябва да преустановите кърменето по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi.
- ако наскоро Ви е поставена или предстои да Ви се постави ваксина срещу жълта треска.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, преди да получите Пеметрексед Fresenius Kabi.

Ако в момента имате или преди това сте имали проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, тъй като може да не можете да приемате Пеметрексед Fresenius Kabi. Преди всяка инфузия ще Ви се взема кръв, за да се оцени бъбречната и чернодробната функция и да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получите Пеметрексед Fresenius Kabi. Вашият лекар може да реши да промени дозата или да отложи лечението в зависимост от общото Ви състояние и ако броят на кръвните клетки е твърде нисък. Ако Виe получавате също цисплатин, Вашият лекар ще се погрижи да сте добре хидратирани и да получите подходящо лечение преди и след получаване на цисплатин, за да се предотврати повръщане.

Ако сте имали или Ви предстои лъчетерапия, моля кажете на Вашия лекар, тъй като при лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi може да се появи ранна или късна реакция към облъчването.

Ако наскоро сте били ваксинирани, моля кажете на Вашия лекар, тъй като е възможно това да предизвика нежелани ефекти с Пеметрексед Fresenius Kabi.

Ако имате сърдечно заболяване или анамнеза за сърдечно заболяване, моля кажете на Вашия лекар.

Ако имате събиране на течност около белите дробове, Вашият лекар може да реши да отстрани течността, преди да Ви се приложи Пеметрексед Fresenius Kabi.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши, защото няма опит с това лекарство при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Пеметрексед Fresenius Kabi

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакво лекарство за болка или възпаление (подуване), като лекарства, наречени “нестероидни противовъзпалителни средства” (НСПВС), включително лекарства, купени без рецепта от лекар (като ибупрофен). Съществуват много видове НСПВС с различна продължителност на действие. Въз основа на планираната дата за инфузия на Пеметрексед Fresenius Kabi и/или състоянието на бъбречната Ви функция, Вашият лекар трябва да Ви посъветва какви лекарства може да приемате и кога може да ги приемате. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт дали някое от Вашите лекарства е НСПВС.

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **кажете на Вашия лекар**. Употребата на Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се избягва по време на бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалния риск от прилагането на Пеметрексед Fresenius Kabi по време на бременност. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi и в продължение на 6 месеца след получаване на последната доза.

Кърмене

Ако кърмите, кажете на Вашия лекар.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi.

Фертилитет

Мъжете се съветват да не стават бащи по време на и до 3 месеца след лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi и поради това трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi и до 3 месеца след това. Ако искате да създадете дете по време на лечението или в 3-те месеца след него, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт. Пеметрексед Fresenius Kabi може да повлияе на способността Ви да имате деца. Говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно съхранение на сперма преди началото на терапията.

Шофиране и работа с машини

Пеметрексед Fresenius Kabi може да Ви накара да се чувствате уморени. Внимавайте, когато шофирате или работите с машини.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа 964 mg хидроксипропилбетадекс на 100 mg пеметрексед.

Ако имате бъбречно заболяване, говорете с Вашия лекар преди да получите това лекарство.

3. Как да използвате Пеметрексед Fresenius Kabi

Дозата Пеметрексед Fresenius Kabi е 500 милиграма за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност. Ръстът и теглото Ви се измерват, за да се изчисли телесната Ви повърхност. Вашият лекар ще използва тази телесна повърхност, за да изчисли дозата, която е подходяща за Вас. Тази доза може да бъде коригирана или лечението може да се отложи в зависимост от броя на кръвните Ви клетки и общото Ви състояние. Болничен фармацевт, медицинска сестра или лекар ще смесят Пеметрексед Fresenius Kabi с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или глюкоза 5% инфузионен разтвор преди той да Ви се приложи.

Вие винаги ще получавате Пеметрексед Fresenius Kabi като инфузия в една от вените Ви. Инфузията ще продължи приблизително 10 минути.

Когато Пеметрексед Fresenius Kabi се използва в комбинация с цисплатин:

Лекарят или болничният фармацевт ще изчисли дозата, от която се нуждаете, въз основа на ръста и теглото Ви. Цисплатин също се прилага чрез инфузия в една от вените Ви и се прилага приблизително 30 минути след завършване на инфузията на Пеметрексед Fresenius Kabi. Инфузията на цисплатин ще продължи приблизително 2 часа.

Обикновено Вие трябва да получавате инфузия веднъж на 3 седмици.

Допълнителни лекарства:

Кортикостероиди: Вашият лекар ще Ви предпише таблетки кортикостероид (еквивалентен на 4 милиграма дексаметазон два пъти на ден), които ще трябва да вземате в деня преди, в деня на и в деня след лечението с Пеметрексед Fresenius Kabi. Това лекарство се прилага, за да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, които може да получите по време на Вашето противораково лечение.

Витаминни добавки: Вашият лекар ще Ви предпише за приемане през устата фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 микрограма), които трябва да приемате веднъж на ден, докато се лекувате с Пеметрексед Fresenius Kabi. Трябва да вземате най-малко 5 дози по време на седемте дни преди първата доза Пеметрексед Fresenius Kabi. Трябва да продължите приема на фолиева киселина 21 дни след последната доза Пеметрексед Fresenius Kabi. Вие ще получите също инжекция с витамин В₁₂ (1000 микрограма) в седмицата преди приложението на Пеметрексед Fresenius Kabi и след това приблизително през 9 седмици (това съответства на 3 курса на лечение с Пеметрексед Fresenius Kabi). Витамин

V₁₂ и фолиева киселина Ви се дават, за да се намалят възможните токсични ефекти на противораковото лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да се свържете веднага с Вашия лекар, ако забележите нещо от следните:

- Повишена температура или инфекция (съответно, често или много често): ако имате температура 38°C или по-висока, изпотяване или други признаци на инфекция (тъй като може да имате по-малко бели кръвни клетки от нормалното, което е много често). Инфекцията (сепсис) може да бъде тежка и би могла да доведе до смърт.
- Ако започнете да чувствате болка в гърдите (често) или имате ускорен пулс (нечесто).
- Ако имате болка, зачервяване, подуване или рани в устата (много често).
- Алергична реакция: ако развиете кожен обрив (много чест)/усещане за парене или боцкане (често) или повишена температура (често). Рядко кожните реакции може да бъдат тежки и биха могли да доведат до смърт. Свържете се с Вашия лекар, ако получите тежък обрив, сърбеж или образуване на мехури (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза).
- Ако получите умора, прималвяване, лесно се задъхвате или ако изглеждате бледи (тъй като може да имате по-малко хемоглобин от нормалното, което е много често).
- Ако получите кървене от венците, носа или устата или каквото и да е кървене, което не спира, червеникава или розовееща урина, неочаквано насиняване (тъй като може да имате по-малко тромбоцити от нормалното, което е често).
- Ако получите внезапен недостиг на въздух, силна болка в гърдите или кашлица с кървави храчки (нечесто) (може да бъде признак на наличие на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове)

Други нежелани реакции на пеметрексед може да включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Инфекция

Фарингит (възпалено гърло)

Нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки)

Нисък брой бели кръвни клетки

Нисък хемоглобин (анемия)

Болка, зачервяване, оток или възпаление на устата

Загуба на апетит

Повръщане

Диария

Гадене

Кожен обрив

Лющене на кожата

Отклонения в кръвните изследвания, отчитащи намалена бъбречна функция

Умора (уморяемост)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

Инфекция на кръвта

Повишена телесна температура с нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки)

Нисък брой тромбоцити
Алергична реакция
Загуба на телесни течности
Промяна на вкуса
Увреждане на двигателните нерви, което може да причини мускулна слабост и атрофия (отслабване) основно на ръцете и краката
Увреждане на сетивните нерви, което може да причини загуба на чувствителност, пареща болка и нестабилна походка
Замаяност
Възпаление или оток на конюнктивата (лигавицата, която покрива вътрешната повърхност на клепачите и бялата част на окото)
Сухо око
Сълзене на очите
Сухота на конюнктивата (лигавицата, която покрива вътрешната повърхност на клепачите и бялата част на окото) и роговицата (прозрачният слой пред ириса и зеницата)
Оток на клепачите
Нарушение на очите със сухота, сълзене, дразнене и/или болка
Сърдечна недостатъчност (състояние, което засяга силата на изпомпване на сърдечния мускул)
Неправилен сърдечен ритъм
Лошо храносмилане
Запек
Болка в корема
Черен дроб: увеличаване на количеството на химичните вещества в кръвта, произвеждани от черния дроб
Повишена пигментация на кожата
Сърбеж по кожата
Обрив по тялото, при който петната приличат на мишена
Загуба на коса
Копривна треска
Загуба на бъбречна функция
Намалена бъбречна функция
Повишена телесна температура
Болка
Натрупване на течност в телесните тъкани, причиняващо оток
Болка в гръдния кош
Възпаление и разязвяване на лигавиците на храносмилателния тракт

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
Намален брой на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
Удар
Вид удар, при който мозъчна артерия е запушена
Кръвоизлив в черепа
Стенокардия (болка в гръдния кош, причинена от намален приток на кръв към сърцето)
Инфаркт
Стеснение или запушване на коронарните артерии
Учестен сърдечен ритъм
Недостатъчен приток на кръв към крайниците
Запушване на една от белодробните артерии
Възпаление и сраствания на обвивката на белите дробове с проблеми в дишането
Изхождане на яркочервена кръв от ануса
Кървене в храносмилателния тракт
Чревна перфорация (разкъсване)
Възпаление на лигавицата на хранопровода
Възпаление на лигавицата на дебелото черво, което може да бъде придружено от чревно или ректално кървене (наблюдавано само в комбинация с цисплатин)

Възпаление, оток, зачервяване и ерозия на лигавицата на хранопровода, причинени от лъчетерапия

Възпаление на белите дробове, причинено от лъчетерапия

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Разрушаване на червените кръвни клетки

Анафилактичен шок (тежка алергична реакция)

Възпалително заболяване на черния дроб

Зачервяване на кожата

Кожен обрив, който се появява навсякъде в облъчвана преди това област

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 човека)

Инфекции на кожата и меките тъкани

Синдром на Стивънс-Джонсън (вид тежка реакция на кожата и лигавиците, която може да бъде животозастрашаваща)

Токсична епидермална некролиза (вид тежка кожна реакция, която може да бъде животозастрашаваща)

Автоимунно заболяване, което причинява обриви и мехури по кожата на краката, ръцете и корема

Възпаление на кожата, характеризиращо се с наличие на були (големи мехури), изпълнени с течност

Изтъняване на кожата, мехури, ерозии и белези по кожата

Зачервяване, болка и оток главно по долните крайници

Възпаление на кожата и подкожната мастна тъкан (псевдоцелулит)

Възпаление на кожата (дерматит)

Кожата става възпалена, сърбяща, зачервена, напукана и грапава

Силно сърбящи петна

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

Форма на диабет, дължаща се главно на заболяване на бъбреците

Заболяване на бъбреците, включващо загиване на епителните клетки, които образуват бъбречните каналчета

Вие може да имате някои от тези симптоми и/или заболявания. Трябва да кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, когато се появят някои от тези нежелани реакции.

Ако сте притеснени относно някои от нежеланите реакции, говорете с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Пеметрексед Fresenius Kabi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след “Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионен разтвор: Продуктът трябва да се използва незабавно. Когато е приготвен според указанията, химична и физична стабилност в периода на използване на разредените разтвори на пеметрексед е доказана за 21 дни при съхранение в хладилник и 7 дни при 25°C.

Това лекарство не трябва да се използва, ако има някакви признаци за наличие на видими частици.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Пеметрексед Fresenius Kabi

Активното вещество е пеметрексед.

Един ml концентрат съдържа 25 mg пеметрексед.

След разреждане, един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Един флакон с 40 ml концентрат съдържа 1 000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Другите съставки са хидроксипропилбетадекс, хлороводородна киселина, трометамол и вода за инжекции.

Как изглежда Пеметрексед Fresenius Kabi и какво съдържа опаковката

Пеметрексед Fresenius Kabi е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) в стъклен флакон. Той е безцветен до леко жълтеникав или жълто-зеленикав разтвор.

Наличен е в опаковки по 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe,

Германия

Производител

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg,

Германия

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300,

Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба, работа и изхвърляне.

- Прилагайте асептична техника по време на разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
- Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Fresenius Kabi.
- Подходящият обем Пеметрексед Fresenius Kabi трябва да се разреди до 100 ml с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции или с глюкоза 5% инфузионен разтвор и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 минути.
- Пригответе според горните указания инфузионни разтвори на пеметрексед са съвместими със системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин. Пеметрексед е несъвместим с разтворители, съдържащи калций, включително инжекционен разтвор на Рингер-лактат и инжекционен разтвор на Рингер.

Пеметрексед Fresenius Kabi съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин като води до разграждане на цисплатин. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Системите за интравенозно приложение трябва да се промият след приложение на Пеметрексед Fresenius Kabi.

- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Да не се употребява при наличие на частици.
- Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предпазни мерки при приложение: Както и при другите потенциално токсични противоракови средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с цитостатични лекарствени продукти. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Съобщават се няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да се овладее според местната стандартна практика, както при другите вещества, които не предизвикват образуване на мехури.