

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Armisarte 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Всеки флакон от 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 34 ml концентрат съдържа 850 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 40 ml концентрат съдържа 1000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълтеникав или жълтозеленикав разтвор.

pH е между 7,0 и 8,0.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Малигнен плеврален мезотелиом

Пеметрексед 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 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 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 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**

#### Дозировка

Пеметрексед трябва да бъде прилаган само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.

### *Пеметрексед в комбинация с цисплатин*

Препоръчителната доза пеметрексед е  $500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия с продължителност над 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза цисплатин е  $75 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, като инфузия с продължителност над два часа, приблизително 30 минути след завършване на инфузията с пеметрексед, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Пациентите трябва да получат адекватна антиеметична терапия и подходяща хидратация, преди и/или след получаване на цисплатин. (вж. също кратката характеристика на продукта на цисплатин за специфични препоръки при дозиране).

### *Пеметрексед като самостоятелно средство*

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза пеметрексед е  $500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия, с продължителност над 10 минути, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

### *Режим на премедикация*

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

За да се намали токсичността, пациентите лекувани с пеметрексед, трябва също да получават добавки от витамини (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да приемат перорално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина ( $350$  до  $1\,000$  микрограма) всекидневно. Поне пет дози фолиева киселина трябва да бъдат приети през седемте дни преди първата доза пеметрексед и приемът трябва да продължава по време на пълния курс лечение и 21 дни след последната доза пеметрексед. Пациентите трябва също да получат интрамускулно витамин  $B_{12}$  ( $1\,000$  микрограма) през седмицата преди първата доза пеметрексед и след това на всеки трети цикъл. Последваща инжекция витамин  $B_{12}$  може да бъде направена в същия ден, в който е приложен пеметрексед.

### *Мониторирание*

Пациентите, получаващи пеметрексед, трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза по отношение на пълна кръвна картина, включително диференциално броене и брой тромбоцити. Преди всяко назначаване на химиотерапия трябва да се събират кръвни биохимични тестове, за да се оцени бъбречната и чернодробна функции. Преди започване на всеки цикъл на химиотерапия е нужно пациентите да имат абсолютен брой неутрофили ( $ANC$ )  $\geq 1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$  и тромбоцити  $\geq 100\,000$  клетки/ $\text{mm}^3$ .

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 са  $\leq 3$  пъти от горната граница на нормата. Стойности на алкалната фосфатаза, AST и ALT  $\leq 5$  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-ниската стойност (надир) на броя на кръвните клетки или максималната нехематологична токсичност от предхождащия цикъл на лечение. Лечението може да бъде отложено, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си, като се използват указанията в Таблици 1, 2 и 3, които се отнасят за пеметрексед, използван самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

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

<sup>a</sup> Тези критерии отговарят на определението за ≥ОКТ степен 2 кървене в Общите критерии за токсичност на Националния онкологичен институт (ОКТ v2.0; NCI 1998).

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ 3-та степен (с изключение на невротоксичност), приложението на пеметрексед трябва да се отложи до достигане на стойности по-малки или равни на тези преди лечението на пациента. Лечението трябва да бъде подновено в съответствие с ръководството в Таблица 2.

<b>Таблица 2 – Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – нехематологична токсичност <sup>a,b</sup></b>		
	<b>Доза на пеметрексед (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Доза на цисплатин (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Всяка степен 3 или 4 токсичност, с изключение на мукозит	75 % от предишната доза	75 % от предишната доза
Всяка диария, изискваща хоспитализация (независимо от степента), или диария степен 3 или 4	75 % от предишната доза	75 % от предишната доза
Мукозит степен 3 или 4	50 % от предишната доза	100 % от предишната доза

<sup>a</sup> Общи критерии за токсичност (ОКТ v2.0; NCI 1998) на Националния онкологичен институт

<sup>b</sup> С изключение на невротоксичност

В случай на невротоксичност, препоръчителното адаптиране на дозата на пеметрексед и цисплатин е представено в Таблица 3. Пациентите трябва да прекъснат лечението, ако се наблюдава 3 или 4 степен невротоксичност.

<b>Таблица 3 – Таблица за адаптиране на дозата на пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност</b>		
<b>ОКТ<sup>a</sup> степен</b>	<b>Доза на пеметрексед (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Доза на цисплатин (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % от предишната доза	100 % от предишната доза
2	100 % от предишната доза	50 % от предишната доза

<sup>a</sup> Общи критерии за токсичност (ОКТ v2.0; NCI 1998) на Националния онкологичен институт

Лечението с пеметрексед трябва да бъде прекратено, ако пациентът има някаква хематологична или нехематологична токсичност от степен 3 или 4 след намаление на две дози или незабавно, ако се наблюдава невротоксичност степен 3 или 4.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

При клинични проучвания не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани реакции, в сравнение с пациентите на възраст под 65

години. Не е необходимо друго понижаване на дозата, освен това, което се препоръчва за всички пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на пеметрексед 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 с Tc99m-DPTA метода за серумен клирънс)  
Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. При клинични проучвания, пациентите с креатининов клирънс  $\geq 45$  ml/min, не изискват адаптиране на дозата, различно от това което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; затова употребата на пеметрексед не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не е намерена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT), или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Въпреки това, пациенти с чернодробни нарушения, като билирубин  $> 1,5$  пъти над горна граница на нормата и/или аминотрансфераза  $> 3,0$  пъти над горна граница на нормата (без чернодробни метастази) или  $> 5,0$  пъти над горна граница на нормата (при наличие на чернодробни метастази), не са специфично изучавани.

#### Начин на приложение

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

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на пеметрексед, и за указания относно разреждането на Armisarte 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 функцията на костния мозък, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (вж. точка 4.8.). Миелосупресията обикновено е доза-лимитираща токсичност. Пациентите трябва да бъдат проследявани за миелосупресия по време на лечението и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите, докато абсолютният брой на неутрофилите (ANC) не се върне до  $\geq 1\,500$  клетки/mm<sup>3</sup>, а броят на тромбоцитите се върне до  $\geq 100\,000$  клетки/mm<sup>3</sup>. Понижаването на дозата през последващите цикли се базира на спада на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавани през предишния цикъл (вж. точка 4.2).

Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичности, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекции, свързани с неутропения от степен 3/4, когато е прилагано предварително лечение с фолиева киселина и витамин B<sub>12</sub>. Затова всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да бъдат съветвани да

вземат фолиева киселина и витамин В<sub>12</sub> като профилактична мярка за намаляване на свързаната с лечението токсичност (вж. точка 4.2).

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

Няма проучени достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min. Затова, употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 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 прием на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП), като ибупрофен и ацетилсалицилова киселина (> 1,3 g дневно) 2 дни преди, в деня, и 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.5).

При пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност, които са подходящи за лечение с пеметрексед, трябва да се прекъсне приема на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП) с продължителен елиминационен полуживот за поне 5 дни преди, в деня на, и поне 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.5).

Сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност, са наблюдавани при самостоятелното приложение на пеметрексед или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Повече от пациентите, при които е наблюдавано това, са били с подлежащи рискови фактори за развитие на бъбречни събития, включително дехидратация или предшестваща 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 трето пространство (изливи), като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е напълно определен. Проучване фаза 2 на пеметрексед при 31 пациенти със солидни тумори и устойчива течност в трето пространство (излив) не показват разлика в нормализираните плазмени концентрации на дозата на пеметрексед или в клирънса в сравнение с пациентите, които не събират течности в трето пространство. Следователно дренирането на събраната течност от трето пространство преди лечението с пеметрексед трябва да се вземе под внимание, но може да не е необходимо.

Поради стомашно-чревната токсичност на пеметрексед, прилаган в комбинация с цисплатин, е наблюдавана тежка дехидратация. Затова пациентите трябва да получават адекватна антиеметична терапия и подходяща хидратация преди и/или след провеждане на лечението.

Сериозни сърдечно-съдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчносъдови събития са докладвани нечесто по време на клиничните изпитвания с пеметрексед, особено когато е прилаган в комбинация с други цитотоксични продукти. При повечето от пациентите, при които са наблюдавани тези събития е имало налице предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

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

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след лечението. Препоръчва се употреба на контрацептиви или въздържание. Поради възможността лечението с

пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете трябва да бъдат посъветвани преди да започнат лечението да запазят сперма в банка за сперма.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението с пеметрексед ( 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 обръща специално внимание и да се проявява предпазливост при употреба на други радиосензитивни агенти.

Докладвани са случаи на обрив като след облъчване 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 в резултат на тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Съвместната употреба с нефротоксични активни вещества (напр. аминокликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Тази комбинация трябва да се прилага с внимание. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да бъде редовно проследяван.

Съвместната употреба на вещества, които също имат тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), потенциално може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Едновременното прилагане на тези вещества с пеметрексед трябва да бъде внимателно. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да бъде редовно проследяван.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq 80$  ml/min), високи дози нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП, напр. ибупрофен  $> 1\ 600$  mg/дневно) и ацетилсалицилова киселина във високи дози ( $\geq 1,3$  g на ден) могат да намалят елиминирането на пеметрексед и следователно да се увеличи честотата на нежеланите реакции. Затова е необходимо да се внимава, когато се прилагат високи дози НСПВЛП или ацетилсалицилова киселина във високи дози заедно с пеметрексед на пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq 80$  ml/min).

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 45 до 79 ml/min) едновременното приложение на пеметрексед с НСПВЛП (напр. ибупрофен) или ацетилсалицилова киселина във високи дози трябва да бъде избягвано за два дни преди, в деня и два дена след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.4).

При липса на данни относно потенциални взаимодействия с НСПВЛП, които имат продължителен полуживот, като пироксикам и рофекоксиб, едновременното приложение на пеметрексед при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се прекъсне за поне 5 дни преди, в деня на и поне 2 дни след прилагането на пеметрексед (вж. точка 4.4). Ако се налага едновременно приложение на НСПВЛП, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и гастроинтестинална токсичност.

Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че пеметрексед не се предполага да доведе до клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на активни вещества, метаболизирани от CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

#### Взаимодействия общи за всички цитотоксични средства

Поради увеличен риск от тромбоза при пациенти със злокачествено заболяване, употребата на антикоагуланти е честа. Високата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус по време на заболяването и възможността за взаимодействие между перорални антикоагуланти и антинеопластична химиотерапия изисква увеличаване на честотата на наблюдение на INR (*International Normalised Ratio*), ако е взето решение пациентът да се лекува с перорални антикоагуланти.

Противопоказано е едновременното приложение на: ваксина за жълта треска: риск от фатална генерализирана болест вследствие на приложението ѝ (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение с: живи атенюирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска, за която едновременното приложение е противопоказано): риск от системно, вероятно фатално, заболяване. Рискът е повишен при хора, които вече са имunosупресирани в хода на тяхното заболяване. Препоръчва се употребата на инактивирани ваксини, където е възможно (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. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато се лекуват и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението с пеметрексед.

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

##### Бременност

Липсват данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но както и при другите антимаболити, могат да се очакват сериозни родови дефекти при приложение по време на бременност. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пеметрексед не трябва да се прилага по време на бременност, освен при крайна необходимост след внимателна преценка на нуждата за майката и риска за плода (вж. точка 4.4).

##### Кърмене

Не е известно дали пеметрексед се екскретира в кърмата и нежеланите реакции върху кърмачето не могат да бъдат изключени. Затова се препоръчва кърменето да бъде спряно по време на лечението с пеметрексед (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете се съветват да се консултират как да запазят сперма в банка, преди да започнат лечението.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Pemetrexed не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е съобщавано, че пеметрексед може да причини умора. Затова 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.



Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 4 изброява нежеланите лекарствени реакции от основните проучвания за разрешаване за употреба (JMCH, JMEI, JMEI, 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 системо-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).

**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 <sup>a</sup> Фарингит	Сепсис <sup>b</sup>			Дермо-хиподермит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Понижен хемоглобин	Фебрилна неутропения Намален брой тромбоцити	Панцитопения	Автоимун на 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 <sup>в</sup>		Сърдечна недостатъч ност Аритмия	Стенокардия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентрику ларна аритмия			
Съдови нарушения			Периферна ишемия <sup>в</sup>			
Респиратор ни, гръдни и медиастинал ни нарушения			Белодробна емболия Интерстициа- лен пневмонит <sup>бг</sup>			
Стомашно- чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипация Болка в корема	Кървоизлив от ректума Стомашно-чрев ен кървоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит <sup>д</sup>			
Хепатоби лиарни нарушения		Повишена аланинаминот расфераза Повишена аспартатамин отрасфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамация	Хиперпигмен тация Сърбеж Мультифор мен еритем Алопеция Уртикария		Еритем	Синдром на Stevens- Johnson <sup>б</sup> Токсична епидермал на некролиза <sup>б</sup> Пемфигоид Булозен дерматит Придобита булозна епидермоли за Еритематозе н оток <sup>е</sup> Псевдоцелу лит Дерматит Екзема Пруриго	

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намален креатининов клирънс Повишен креатинин в кръвта <sup>д</sup>	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				
Изследвания		Увеличена гамаглутамил трансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиационна памет		

- <sup>а</sup> със и без неутропения
- <sup>б</sup> в някои случаи с летален изход
- <sup>в</sup> понякога води до некроза на крайниците
- <sup>г</sup> с дихателна недостатъчност
- <sup>д</sup> наблюдавано само в комбинация с цисплатин
- <sup>е</sup> 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 противотуморно антифолатно средство, което проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолатно-зависими метаболитни процеси, основни за клетъчната репликация.

Проучвания *in vitro* са показали, че пеметрексед се проявява като мултитаргетен антифолат, чрез инхибиране на тимидилат синтаза (ТС), дихидрофолат редуктаза (DHFR), и глицинамид рибонуклеотид формилтрансфераза (GARFT), които са ключови фолат-зависими ензими за *de novo* биосинтеза на тимидиновите и пуринови 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-мощен инхибитор на тимидилат синтаза (ТС) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансфераза (GARFT). Полиглутаматията е време- и концентрация-зависим процес, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишено вътреклетъчно време на полуживот, водещо до удължено действие на активното вещество в злокачествените клетки.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пеметрексед във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешените показания (вж. точка 4.2).

#### Клинична ефикасност

##### *Мезотелиом*

EMPHASIS, мултицентрово, рандомизирано, единично-сляпо, трета фаза проучване на пеметрексед плюс цисплатин срещу цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом е показало, че пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин имат клинично значимо средно 2,8 удължаване на средната преживяемост в сравнение с пациентите, получавали цисплатин самостоятелно.

По време на проучването към лечението на пациентите са били добавени ниски дози фолиева киселина и витамин В<sub>12</sub> за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на проучването е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани в рамото, което получава проучвания лекарствен продукт (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, получаващи добавки фолиева киселина и витамин В<sub>12</sub> по време на целия курс на лечение в хода на проучването (изцяло с добавки). 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**

Параметри за ефикасност	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти изцяло с добавки	
	Пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (в 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*	0,020		0,051	
Медиана на време до туморна прогресия (в 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*	0,001		0,008	
Време до неуспех от лечението (в 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*	0,001		0,001	
Степен на общ отговор** (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*	< 0,001		< 0,001	

Съкращения: ДИ = доверителен интервал

\*p – стойността отнасяща се до сравнение между рамената

\*\* В рамото с пеметрексед/цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и с цялостни добавки (N = 167)

Демонстрирано е статистически значимо подобрене на клинично значимите симптоми (болка и диспнея), свързани с малигнения плеврален мезотелиом в рамото с пеметрексед/цисплатин (212 пациенти) в сравнение с рамото цисплатин самостоятелно (218 пациенти) чрез използване на Скалата за симптоми при белодробен рак. Статистически значими разлики в тестовете за белодробна функция са също наблюдавани. Разделянето между рамената на лечение е постигнато чрез подобряване на белодробната функция в рамото пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

Има ограничени данни за пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, лекувани с пеметрексед самостоятелно. Пеметрексед в доза 500 mg/m<sup>2</sup> е изучаван като самостоятелно средство при 64 пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, нелекувани с химиотерапия. Степента на цялостен отговор е била 14.1 %.

#### *Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), лечение от втора линия*

Многоцентрово, рандомизирано, отворено фаза III проучване на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваща химиотерапия показва средна 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). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБДК) за ефекта от лечението върху общата преживяемост подкрепя пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с НДКБДК, различен от хистологиите на предимно сквамозноклетъчен карцином (n = 399, 9,3 спрямо 8,0 месеца, коригиран коефициент на риск (adjusted HR) = 0,78; 95% ДИ = 0,61-1,00, p = 0,047), и е в подкрепа на доцетаксел за хистология на предимно сквамозноклетъчен карцином (n = 172, 6,2 спрямо 7,4 месеца, коригиран коефициент на риск

(adjusted HR) = 1,56; 95% ДИ = 1,08-2,26,  $p = 0,018$ ). Не са наблюдавани клинично значими разлики за профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничени клинични данни от друго рандомизирано контролирано проучване от фаза III навежда на мисълта, че данните за ефективност (обща преживяемост, преживяемост без прогресия) за пеметрексед са подобни между пациентите, предварително третирани с доцетаксел ( $n = 41$ ), и пациентите, които не са получавали предварително лечение с доцетаксел ( $n = 540$ ).

**Таблица 6. Ефективност на пеметрексед спрямо доцетаксел при НДРБД - ITT популация**

	Пеметрексед	Доцетаксел
<b>Преживяемост (в месеци)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Медиана (в месеци)	8,3	7,9
▪ 95 % ДИ за медиана	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % ДИ за коефициент на риск (HR)		(0,82 – 1,20)
▪ Неинфериорна p-стойност (коефициент на риск (HR))		0,226
<b>Преживяемост без прогресия (месеци)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Медиана	2,9	2,9
▪ Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Медиана	2,3	2,1
▪ Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)		0,84 (0,71 - 0,997)
<b>Отговор (n: определен като отговор)</b>	(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* (популация, желаеща да бъде лекувана); n – размер на обща популация

#### *Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), лечение от първа линия*

Многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване от фаза III на пеметрексед плюс цисплатин срещу гемцитабин плюс цисплатин при пациенти с локално авансирал или метастатичен (Стадий IIIb или IV) недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК), на които до момента не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ITT] популация  $n = 862$ ) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефективност както гемцитабин плюс цисплатин (ITT  $n = 863$ ) в общата преживяемост (коригиран коефициент на риск [adjusted HR] 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Първичният анализ на ефективността се основава на ITT популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефективност също са оценявани върху протокол-квалифицираната (PQ) популация. Анализите на ефективността, използващи PQ популацията, са съвместими с анализите за ITT популацията и подкрепят не по-малката ефективност на АЦ срещу ГЦ. Преживяемост без прогресия (PFS) и общата честота на отговор са подобни между лекуваните групи: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед плюс цисплатин срещу 5,1 месеца за гемцитабин плюс цисплатин (коригиран коефициент на риск [adjusted HR] 1,04; 95% ДИ = 0,94-1,15), и общата честота на отговор е 30,6% (95% ДИ = 27,3-33,9) за пеметрексед плюс цисплатин срещу 28,2% (95% ДИ = 25,0-31,4) за гемцитабин плюс цисплатин. PFS данните са частично потвърдени от независима рецензия (400/1 725 пациенти са рандомизирано избрани за прегледа). Анализът на влиянието на хистологията на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБДК) върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта според хистологията – вижте таблицата по-долу.

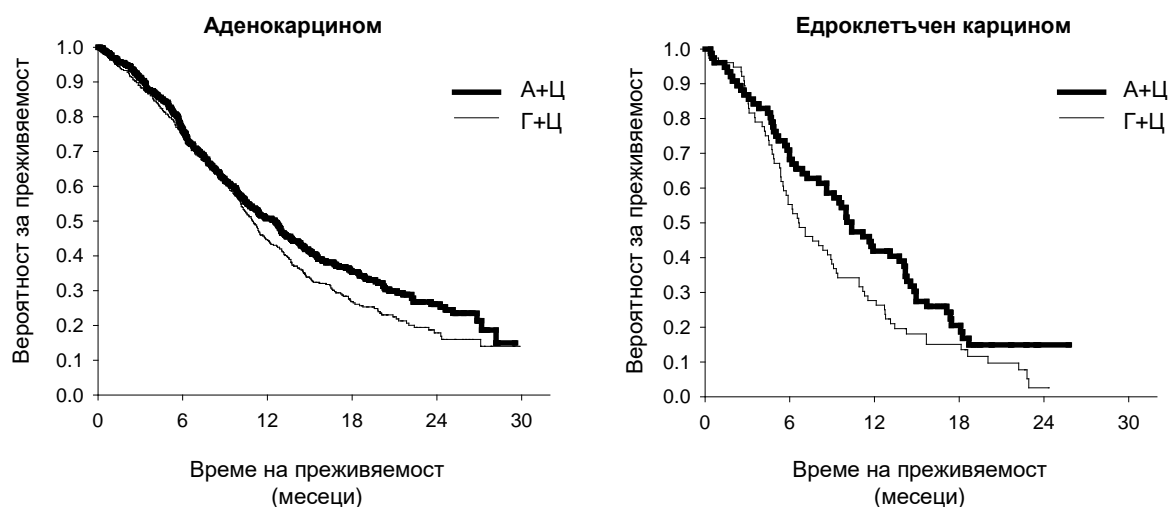
**Таблица 7. Ефективност на пеметрексед + цисплатин срещу гемцитабин + цисплатин при първа линия недребноклетъчен белодробен карцином – ИТТ популация и хистологични подгрупи.**

ИТТ популация и хистологични подгрупи	Средна обща преживяемост в месеци (95% ДИ)				Коригиран коефициент на риск (Adjusted HR) (95% ДИ)	Превъзходство <i>p</i> -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 <sup>a</sup> (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
Сквамозноклетъчен (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

<sup>a</sup> Статистически значимо за не по-малка ефективност, с пълен доверителен интервал за коефициент на риск доста под допустимата граница за не по-малка ефективност - 1,7645 ( $p < 0,001$ ).

#### Криви на Kaplan Meier за обща преживяемост по хистология



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 еритроцитна маса (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%,  $p < 0,001$ ), на G-CSF/GM-CSF (Г-КСФ/ГМ-КСФ (Гранулоцит-Колония Стимулиращ Фактор/Гранулоцит Макрофаг-Колония Стимулиращ Фактор) (3,1% спрямо 6,1%,  $p = 0,004$ ) и продукти на желязото (4,3% спрямо 7,0%,  $p = 0,021$ ).

## *Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), поддържащо лечение*

### JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо плацебо контролирано проучване от фаза III (JMEN) сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи (BSC - best supportive care) (n = 441) спрямо плацебо плюс BSC (n = 222) при пациенти с локално авансирал (Стадий IIIВ) или метастатичен (Стадий IV) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), който не прогресира след 4 цикъла на лечение от първа линия като двойна терапия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Лечение от първа линия като двойна терапия, съдържаща пеметрексед, не е включвано. Всички пациенти, включени в това проучване са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Пациентите получават поддържащо лечение до прогресиране на заболяването. Ефикасността и безопасността се измерват от момента на рандомизиране след завършване на лечението 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  $\geq 6$  цикъла, а общо 103 пациенти (23,4%) завършват  $\geq 10$  цикъла на лечение с пеметрексед.

Проучването е достигнало своята първична крайна точка и показва статистически значимо подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS) в групата с пеметрексед спрямо групата с плацебо (n = 581, независимо прегледана популация; медиана, съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риск = 0,60, 95% ДИ = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Независимият преглед на скенограмите на пациентите потвърждава находките от оценката за преживяемост без прогресия (PFS) на изследователя. Медианата на общата преживяемост за цялата популация (n = 663) е 13,4 месеца за групата с пеметрексед и 10,6 месеца за групата с плацебо, коефициент на риск = 0,79 (95% ДИ = 0,65 до 0,95;  $p = 0,01192$ ).

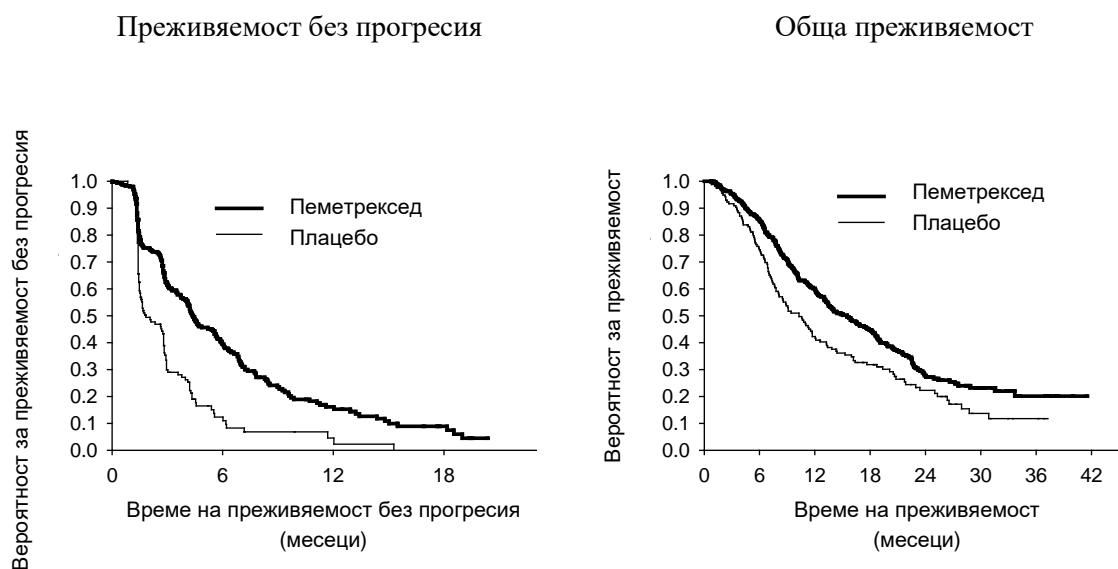
В съответствие с другите проучвания на пеметрексед, в JMEN е наблюдавана разлика в ефикасността според хистологията на НДКРБД. При пациентите с НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 430, независимо прегледана популация), медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 4,4 месеца за групата с пеметрексед и 1,8 месеца за групата с плацебо, коефициент на риск = 0,47, 95% ДИ = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ . Медианата на обща преживяемост при пациентите с НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (n = 481), е 15,5 месеца за групата с пеметрексед и 10,3 месеца за групата с плацебо (коефициент на риск = 0,70, 95% ДИ = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Включвайки фазата на индукция, медианата на обща преживяемост при пациентите с НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, е 18,6 месеца за групата с пеметрексед и 13,6 месеца за групата с плацебо (коефициент на риск = 0,71, 95% ДИ = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Резултатите за преживяемост без прогресия и обща преживяемост при пациенти със сквамозноклетъчна хистология не предполагат предимство на пеметрексед пред плацебо.

Няма наблюдавани клинично значими различия в профила на безопасност на пеметрексед сред хистологичните подгрупи.



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



#### PARAMOUNT

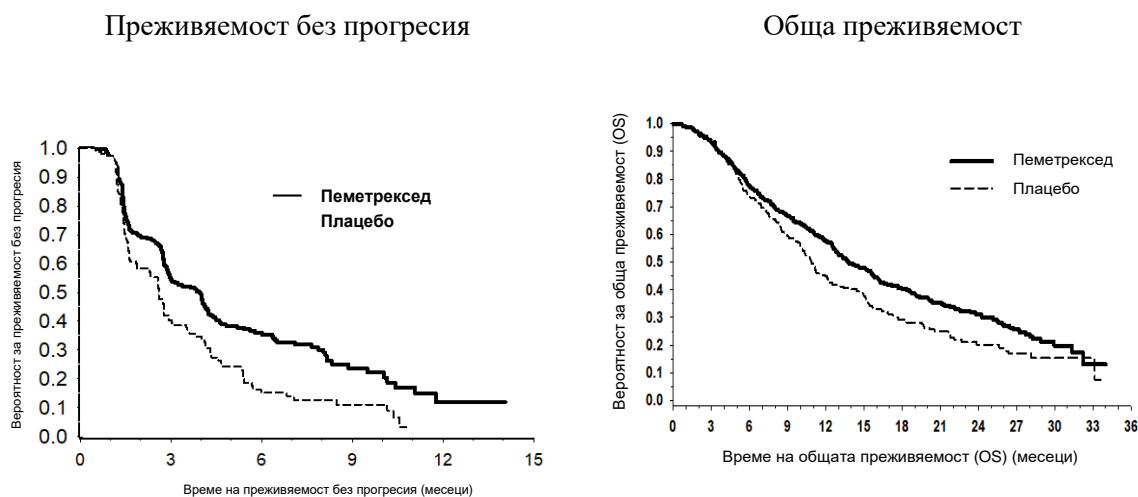
Многоцентровото, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза III проучване (PARAMOUNT), сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC (n = 359), с това на плацебо плюс BSC (n = 180), при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не прогресира след 4 цикъла лечение от първа линия 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, при 44,9% има пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването до индукция с пеметрексед плюс цисплатин. При пациентите, рандомизирани на поддържащо лечение, се изисква да имат ECOG функционално състояние 0 или 1. Средното време от началото на индукционното лечение с пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и за групата с пеметрексед, и за групата с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресиране на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизация след завършване на лечението от първа линия (индукция). Пациентите получават средно 4 цикъла на поддържащо лечение с пеметрексед и 4 цикъла – с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват  $\geq 6$  цикъла на поддържащото лечение с пеметрексед, представяйки поне 10 пълни цикъла на пеметрексед.

Проучването достига своята първична крайна точка и показва статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (PFS) в групата с пеметрексед над групата с плацебо (n = 472, независимо прегледана популация; медиана, съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (степен на риск = 0,64, 95% ДИ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Независимият преглед на изследванията със скенер на пациентите потвърждава находките от оценката на PFS на изследвателя. За рандомизираните пациенти, както е оценено от началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, средната PFS, оценена от изследвателя, е 6,9 месеца за групата на пеметрексед и 5,6 месеца за групата на плацебо (степен на риск = 0,59 95% ДИ = 0,47-0,74).

След индукционно лечение с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда това с плацебо по отношение на общата преживяемост (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, коефициент на риск = 0,78, 95%, ДИ = 0,64-0,96, p=0,0195). Към момента на този последен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите от групата,

получавали пеметрексед, са живи или изгубени за проследяване, спрямо 21,7% от групата, получавала плацебо. Относителният ефект на лечението с пеметрексед е последователен вътре в рамките на подгрупите (включително стадий на заболяването, повлияване от индукцията, функционално състояние (PS) по ECOG, тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и подобен на този, наблюдаван при анализите на некоригираната обща преживяемост (OS) и на преживяемостта без прогресия (PFS). Честотата на преживяемост на 1-та и 2-та година за пациентите, лекувани с пеметрексед, съответно са 58% и 32%, в сравнение с 45% и 21% за пациентите, получавали плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на общата преживяемост (OS) на пациентите е 16,9 месеца за групата с пеметрексед и 14,0 месеца за групата с плацебо (коефициент на риск = 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 за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при продължаване на поддържането с пеметрексед, спрямо плацебо при пациенти с НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (оценени от рандомизирането)**



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациенти с рак с различни солидни тумори в дози в обхвата между 0,2 и 838 mg/m<sup>2</sup>, прилагани като инфузия за период над 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние от 9 l/m<sup>2</sup>. Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед е приблизително 81 % свързан с плазмените протеини. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане. Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Пеметрексед основно се елиминира с урината, като 70 % до 90 % от приложената доза се възстановява непроменена в урината за първите 24 часа след приложение. *In vitro* проучвания показват, че пеметрексед активно се секретира от ОАТ3 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8% ml/min, а елиминационният полуживот от плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс от 90 ml/min). Междувидовата вариабилност в клирънса е умерена до 19,3 %. Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално с дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед не се променя при многократни цикли на лечение.

Фармакокинетичните данни на пеметрексед не се повлияват от едновременното приложение на цисплатин. Добавянето на фолиева киселина перорално и интрамускулно витамин В<sub>12</sub> не повлияват фармакокинетиката на пеметрексед.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Приложението на пеметрексед на бременни мишки води до намалена фетална жизнеспособност, намалено фетално тегло, незавършена осификация на някои скелетни структури и цепка на небцето.

Приложението на пеметрексед на мъжки мишки води до репродуктивна токсичност, характеризираща се с понижени нива на фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, направено на куче от породата бигъл чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 9 месеца, е наблюдавана тестикуларната находка (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда мъжкия фертилитет. Женската репродуктивност не е изследвана.

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

Трометамол (за корекция на рН)

Лимонена киселина

Метионин

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително разтвор на Рингер-лактат и разтвор на Рингер. При липса на други проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Armisarte съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин и води до разграждането му.

Интравенозните системи трябва да се промиват след приложение на Armisarte.

### 6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

Срок на годност след първоначално отваряне на флакона

Флакон 4 ml (100 mg/4 ml)

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 7 дни при 2°C - 8°C.

Флакони 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) и 40 ml (1 000 mg/40 ml)

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 14 дни при 2°C - 8°C.

Гумената запушалка на флакона може да се пробива и съдържанието да се изтегля максимум два пъти.

#### Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на инфузионния разтвор на пеметрексед в 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид за 24 часа при стайна температура и 7 дни при съхранение в хладилник.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2°C - 8°C, освен ако методът на отваряне/разреждане е извършен при контролирани и валидирани асептични условия.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

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**

Флакон от безцветно стъкло (тип I), със запушалка от бромобутилова гума тип I, и алуминиева обкатка с полипропиленов диск. Флаконите могат да бъдат със или без предпазно покритие.

#### Видове опаковки

1 флакон x 4 ml (100 mg/4 ml)

1 флакон x 20 ml (500 mg/20 ml)

1 флакон x 34 ml (850 mg/34 ml)

1 флакон x 40 ml (1000 mg/40 ml)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

1. Прилагайте асептична техника по време на разреждането на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
2. Изчислете дозата и броя флакони Armisarte, които са необходими.
3. Armisarte трябва да се разрежда само с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид, без консервант. Съответният обем пеметрексед концентрат трябва да бъде разреден до 100 ml с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид и приложен като интравенозна инфузия за 10 минути.
4. Приготвеният според указанията разтвор за инфузии на пеметрексед е съвместим със сакове и системи от поливинил хлорид и полиолефин.
5. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат инспектирани визуално за частици и промяна на цвета преди употреба. Да не се употребява при наличие на частици.
6. Гумената запушалка на флакона може да се пробива и съдържанието да се изтегля максимум два пъти. Неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона след

изтичане на срока му на годност в периода на използване, или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Приготвяне и предупреждения при приложение

Както и при другите потенциално токсични противотуморни средства, работата 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. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот за екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да бъде купирана според местната стандартна практика, както при другите невезиканти.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1063/001  
EU/1/15/1063/002  
EU/1/15/1063/003  
EU/1/15/1063/004

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

Дата на първо разрешаване: 18 януари 2016 г.  
Дата на последно подновяване: 13 август 2020 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>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

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

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Хърватия

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (Milan)  
Италия

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bucharest  
Румъния

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

## **B. 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).

## **B. 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 във 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).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Неприложимо

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Armisarte 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
пеметрексед

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

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

Всеки флакон от 4 ml съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 34 ml съдържа 850 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 40 ml съдържа 1000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: трометамол, лимонена киселина, метионин и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

4 ml флакон

20 ml флакон

34 ml флакон

40 ml флакон

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

За интравенозно приложение след разреждане.

Да се разрежда само в 5% разтвор на глюкоза или в 0,9% разтвор на натриев хлорид.

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**

Цитотоксичен

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, 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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1063/001 4 ml флакон

EU/1/15/1063/002 20 ml флакон

EU/1/15/1063/004 34 ml флакон

EU/1/15/1063/003 40 ml флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**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 — ДАНИИ 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**

Armisarte 25 mg/ml стерилен концентрат  
пеметрексед  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg/4 ml

**6. ДРУГО**

Цитотоксичен

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

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

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

Armisarte 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
пеметрексед  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

**6. ДРУГО**

Цитотоксичен

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Armisarte 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

пеметрексед (pemetrexed)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнат да Ви прилагат 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Armisarte и за какво се използва

Armisarte е лекарствен продукт, използван за лечение на рак. Той съдържа активното вещество пеметрексед. Пеметрексед принадлежи към група лекарства, известни като аналози на фолиевата киселина, които нарушават процесите в клетките, важни за клетъчното делене.

Armisarte се прилага в комбинация с цисплатин, друг противораков лекарствен продукт, като лечение за злокачествен плеврален мезотелиом – форма на рак, която засяга обвивката на белия дроб, на пациенти, които не са получавали преди това химиотерапия.

Armisarte също се прилага в комбинация с цисплатин за първоначално лечение на пациенти с напреднал стадий на белодробен рак.

Armisarte може да Ви бъде предписан, ако имате белодробен рак в напреднал стадий и ако заболяването Ви се повлиява от лечението или ако то остава в значителна степен непроменено след първоначалната химиотерапия.

Armisarte също е лечение за пациенти с белодробен рак в напреднала фаза, при които заболяването прогресира, след като е била използвана друга начална химиотерапия.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Armisarte

##### Не използвайте Armisarte

- ако сте алергични към пеметрексед или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите; трябва да преустановите кърменето по време на лечение с Armisarte.
- ако скоро Ви е направена или скоро ще Ви се прави ваксина, срещу жълта треска.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, преди да използвате Armisarte.

Ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, говорете с лекаря или болничния фармацевт, тъй като е възможно да не можете да получавате Armisarte.

Преди всяка инфузия ще Ви се вземат кръвни проби за преценка, дали са задоволителни бъбречната и чернодробна функции и да се провери, дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получите Armisarte. Лекарят може да реши, дали да промени дозата или да отложи лечението, в зависимост от общото Ви състояние и ако броят на кръвните клетки е твърде нисък. Ако получавате също цисплатин, Вашият лекар ще се увери, че сте нормално хидратирани и сте получили подходящо лечение за профилактика на повръщането преди и след получаване на цисплатин.

Ако сте били подложени на или Ви предстои лъчетерапия, моля кажете на Вашия лекар, тъй като при прилагане на Armisarte може да има ранна или късна радиационна реакция.

Ако скоро сте ваксинирани, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да окаже лошо влияние при прилагане на Armisarte.

Ако имате сърдечно заболяване или имате история за сърдечно заболяване, моля уведомете Вашия лекар.

Ако имате натрупване на течност около белите дробове, лекарят може да реши да отстрани течността преди да Ви даде Armisarte.

### **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 Armisarte**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, като лекарства против болка или възпаление (оток), например лекарствени продукти наричани “нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти” (НСПВЛП), включително и лекарства, закупени без лекарско предписание (като ибупрофен). Има много видове НСПВЛП с различна продължителност на действие. В зависимост от планирания ден за инфузия на Armisarte и/или от състоянието на бъбречната функция е необходимо лекарят да Ви посъветва кои лекарства можете да приемате и кога можете да ги вземате. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт, дали някое от Вашите лекарства е НСПВЛП.

Както и други лекарства за химиотерапия Armisarte не се препоръчва едновременно с живи атенуирани ваксини. Когато е възможно трябва да се използват инактивирани ваксини.

### **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **информирайте Вашия лекар**. Употребата на Armisarte трябва да се избягва по време на бременност. Лекарят Ви ще обсъди с Вас възможния риск от прием на Armisarte по време на бременност. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Armisarte и в продължение на 6 месеца след получаване на последната доза.

### **Кърмене**

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с Armisarte.

### **Фертилитет**

Мъжете се съветват да не стават бащи по време на лечението и 3 месеца след лечението с Armisarte и затова трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Armisarte и до 3 месеца след това. Ако имате желание да станете баща, по време на лечението или до 3 месеца след получаване на лечение, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт. Armisarte може да повлияе на способността Ви да имате деца. Говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно съхранение на сперма преди да започнете лечение.

## **Шофиране и работа с машини**

Armisarte може да Ви накара да се чувствате уморени. Бъдете внимателни, когато карате кола или работите с машини.

### **3. Как да използвате Armisarte**

Armisarte 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор винаги ще Ви се прилага от медицински специалист. Дозата на Armisarte е 500 милиграма на всеки квадратен метър от телесната повърхност. Измерени са височината и телесното тегло за изчисляване на телесната повърхност на тялото Ви. Вашият лекар ще използва тази телесна повърхност, за да изчисли правилната доза за Вас. Тази доза може да бъде адаптирана или лечението може да се отложи в зависимост от броя на кръвните Ви клетки, и от общото Ви състояние. Преди прилагане болничен фармацевт, медицинска сестра или лекар ще смеси Armisarte концентрат с 5% инжекционен разтвор на глюкоза или 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид.

Винаги ще получавате Armisarte като инфузия в една от вените. Инфузията ще продължи приблизително 10 минути.

Когато Armisarte се използва в комбинация с цисплатин:

Лекарят или болничният фармацевт ще изчислят дозата, от която се нуждаете, на база Вашите височина и тегло. Цисплатината също се прилага чрез инфузия в една от вените, и се дава приблизително 30 минути след завършване на инфузията с Armisarte. Инфузията с цисплатина ще продължи приблизително 2 часа.

Вие обикновено ще получавате инфузия веднъж на 3 седмици.

Допълнителни лекарствени продукти:

Кортикостероиди: Вашият лекар ще Ви назначи стероидни таблетки (еквивалентни на 4 милиграма дексаметазон два пъти дневно), и ще трябва да ги вземате в деня преди, в деня на, и деня след лечение с Armisarte. Този лекарствен продукт се назначава, за да се намали честотата и тежестта на кожните реакции, които можете да имате, по време на противотуморното лечение.

Витаминни добавки: Вашият лекар ще Ви назначи перорално фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (350 до 1 000 микрограма), която ще трябва да вземате веднъж дневно, докато получавате Armisarte. Трябва да вземате поне 5 дози, по време на седемте дни преди първата доза Armisarte. Ще трябва да продължите да вземате фолиева киселина в продължение на 21 дни, след последната доза Armisarte. Също ще Ви направят инжекция с витамин В<sub>12</sub> (1 000 микрограма) в седмицата, преди приложение на Armisarte и след това приблизително на всеки 9 седмици (съответстващо на 3 курса лечение с Armisarte). Витамин В<sub>12</sub> и фолиева киселина Ви се дават за намаляване на възможните токсични ефекти на противотуморното лечение.

Вашето състояние ще се проследява стриктно по време на лечението. Това включва редовни кръвни изследвания, включително изследвания на чернодробната и бъбречната функция. Вашата доза може да бъде променена или лечението отложено в зависимост от резултатите от тези изследвания.

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 незабавно да се свържете с лекаря си, ако забележите нещо от следното:

- Треска или инфекция (съответно често или много често): ако имате температура 38°C или повече, изпотяване или други признаци на инфекция (тъй като може да имате по-малко бели кръвни клетки, в сравнение с нормалното, което е много често). Инфекцията (сепсис) може да е тежка и би могла да причини смърт.
- Ако започнете да чувствате болка в гърдите (често) или имате ускорена сърдечна честота (нечесто)
- Ако имате болка, зачервяване, отоци или язви в устата (много често)
- Алергични реакции: ако развиете кожен обрив (много често)/чувство за парене или боцкане (често) или треска (често). Кожните реакции рядко могат да бъдат тежки и да причинят смърт. Свържете се с Вашия лекар, ако получите тежък обрив, или сърбеж, или мехури (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза).
- Ако чувствате умора, слабост, лесно се задъхвате или ако изглеждате бледи (тъй като можете да имате по-нисък хемоглобин от нормалното, което е много често)
- Ако имате кървене от венците, носа или устата или някакво кървене, което не спира, червеникава или розова урина, неочаквана контузия (тъй като може да имате по-малко тромбоцити от нормалното, което е често)
- Ако изпитате внезапен задух, силна болка в гръдния кош или кашлица с кървави храчки (нечесто) (може да означава наличие на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове)

Други нежелани реакции на Armisarte може да включват:

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

- 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 човека)*

- 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

- Замаляност
- 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, произведени 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 човека)*

- 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 човека)*

- 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

*Неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена по наличните данни*

- Форма на диабет, дължаща се главно на заболяване на бъбреците
- Заболяване на бъбреците, включващо загиване на епителните клетки, които образуват бъбречните каналчета

Може да имате всеки от тези симптоми и/или състояния. Трябва да кажете на лекаря си възможно най-скоро, когато започнете да имате някой от тези нежелани ефекти.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. 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 Armisarte**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

### Неотворен флакон

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

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

### След първоначално отваряне на флакона

*Флакон 4 ml (100 mg/4 ml)*

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 7 дни при 2°C - 8°C.

Флакони 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) и 40 ml (1 000 mg/40 ml)  
Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 14 дни при 2°C - 8°C.

#### Инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на инфузионния разтвор на пеметрексед за 24 часа при стайна температура и 7 дни при съхранение в хладилник.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2°C - 8°C, освен ако методът на отваряне/разреждане е извършен при контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте Armisarte, ако забележите наличие на частици.

Неизползваният концентрат, останал във флакона след изтичане на срока му на годност в периода на използване, трябва да се изхвърли в съответствие с местните разпоредби.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Armisarte**

Активно вещество: пеметрексед. Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Всеки флакон от 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).  
Всеки флакон от 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).  
Всеки флакон от 34 ml концентрат съдържа 850 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).  
Всеки флакон от 40 ml концентрат съдържа 1000 mg пеметрексед (като пеметрексед диацид).

Други съставки: трометамол (за корекция на pH), лимонена киселина, метионин и вода за инжекции.

### **Как изглежда Armisarte и какво съдържа опаковката**

Armisarte концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистър, безцветен до бледожълтеникав или жълтозеленикав разтвор.

Armisarte се предоставя във флакон от безцветно стъкло с гумена запушалка и алуминиева обкатка с полипропиленов диск. Флаконите могат да бъдат със или без предпазно покритие.

Всяка опаковка Armisarte съдържа 1 флакон.

#### Видове опаковки

1 флакон x 4 ml (100 mg/4 ml)  
1 флакон x 20 ml (500 mg/20 ml)  
1 флакон x 34 ml (850 mg/34 ml)  
1 флакон x 40 ml (1000 mg/40 ml)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**Производител**  
PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Хърватия

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (Milan)  
Италия

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bucharest  
Румъния

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300



**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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**

1. Прилагайте асептична техника по време на разреждането на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
2. Изчислете дозата и броя флакони Armisarte, които са необходими.
3. Armisarte трябва да се разрежда само с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид, без консервант. Съответният обем пеметрексед концентрат трябва да бъде разреден до 100 ml с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид и приложен като интравенозна инфузия за 10 минути.
4. Приготвеният според указанията разтвор за инфузии на пеметрексед е съвместим със сакове и системи от поливинил хлорид и полиолефин. Пеметрексед е несъвместим с

разредители, които съдържат калций, включително разтвор на Рингер-лактат и разтвор на Рингер.

Armisarte съдържа трометамол като помощно вещество. Трометамол е несъвместим с цисплатин и води до разграждането му. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Интравенозните системи трябва да се промиват след приложение на Armisarte.

5. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат инспектирани визуално за частици и промяна на цвета преди употреба. Да не се употребява при наличие на частици.
6. Гумената запушалка на флакона може да се пробива и съдържанието да се изтегля максимум два пъти. Неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона след изтичане на срока му на годност в периода на използване, или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Приготвяне и предупреждения при приложение

Както и при другите потенциално токсични противотуморни средства, работата и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да се извършват 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. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот за екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да бъде купирана според местната стандартна практика, както при другите невезиканти.

#### Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на инфузионния разтвор на пеметрексед за 24 часа при стайна температура и 7 дни при съхранение в хладилник. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2°C - 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.