

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIAMBRA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 100 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

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

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 11 mg натрий.

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.

pH на разтворения продукт е между 6,6 и 7,8.

Осмолалитетът на разтворения продукт е между 230-270 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

SIAMBRA 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).

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

SIAMBRA е показан за монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, който не е с предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

SIAMBRA трябва да се прилага само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противоракова химиотерапия.

Дозировка

CIAMBRA в комбинация с цисплатин

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

CIAMBRA като самостоятелно средство

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза CIAMBRA е 500 mg/m^2 телесна повърхност за приложение като интравенозна инфузия с продължителност 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Режим на премедикация

За да се намали честотата и тежестта на кожните реакции трябва да се приложи кортикостероид в деня преди, в деня на и в деня след приложение на пеметрексед. Кортикостероидът трябва да е еквивалентен на 4 mg дексаметазон, приложен перорално два пъти дневно (вж. точка 4.4).

За да се намали токсичността, пациентите, лекувани с пеметрексед, трябва също да приемат добавки с витамини (вж. точка 4.4). Пациентите трябва всекидневно да приемат фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 микрограма) за перорално приложение. През седемте дни преди първата доза пеметрексед трябва да се приемат поне пет дози фолиева киселина, като приемът на дозите трябва да продължи по време на пълния курс на лечение и в продължение на 21 дни след последната доза пеметрексед. В седмицата преди първата доза пеметрексед и на всеки трети цикъл след това на пациентите трябва да се приложи интрамускулно витамин B_{12} (1000 микрограма). Следващите инжекции витамин B_{12} може да се приложат в същия ден, в който е приложен пеметрексед.

Проследяване

Пациентите, на които се прилага пеметрексед, трябва да бъдат наблюдавани преди всяка доза по отношение на пълната кръвна картина, включително диференциален брой бели кръвни клетки (WCC) и брой тромбоцити. Преди всяко прилагане на химиотерапия трябва да се правят изследвания на химичните показатели на кръвта, за да се оценят бъбречната и чернодробната функция. Преди началото на всеки цикъл на химиотерапия се изисква при пациентите да е налично следното: абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да е ≥ 1500 клетки/ mm^3 , а тромбоцитите трябва да са $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 .

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

Общият билирубин трябва да е $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансферазата (AST или SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT или SGPT) трябва да са ≤ 3 пъти от горната граница на нормата. Стойности на AP, AST и ALT ≤ 5 пъти от горната граница на нормата са допустими, ако черният дроб е засегнат от тумор.

Корекции на дозата

Корекциите на дозата в началото на следващия цикъл трябва да се основават на най-ниската стойност на броя на кръвните клетки или максималната нехематологична токсичност спрямо предходния цикъл на лечение. Лечението може да се отложи, за да остане достатъчно време за възстановяване. След като се възстановят, пациентите трябва отново да бъдат лекувани с помощта на указанията в таблици 1, 2 и 3, които се отнасят за CIAMBRA като самостоятелно средство или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 – Таблица за корекция на дозата за CIAMBRA (като самостоятелно средство или в комбинация) и цисплатин – хематологична токсичност	
Най-ниска стойност на ANC < 500/mm ³ и най-ниска стойност на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите <50 000/mm ³ , независимо от най-ниската стойност на ANC	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите <50 000/mm ³ при кървене ^a , независимо от най-ниската стойност на ANC	50% от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)

^a Тези критерии отговарят на определението за Общи критерии за токсичност (ОКТ) на Националния институт по ракови заболявания (ОКТ v2.0; NCI1998), а именно кървене ≥ степен 2 съгласно СТС

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ 3-та степен (с изключение на невротоксичност), приложението на CIAMBRA трябва да се отложи до достигане на стойности, по-малки или равни на стойността преди лечение. Лечението трябва да бъде подновено съгласно указанията в Таблица 2.

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

^aОбщи критерии за токсичност на Националния институт по ракови заболявания (ОКТ v2.0; NCI 1998) ^bС изключение на невротоксичност

В случай на невротоксичност препоръчителната корекция на дозата за CIAMBRA и цисплатин е показана в Таблица 3. Пациентите трябва да преустановят терапията, ако се наблюдава невротоксичност от степен 3 или 4.

Таблица 3 – Таблица за корекция на дозата за CIAMBRA (като самостоятелно средство или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
Степен съгласно ОКТ^a	Доза CIAMBRA (mg/m²)	Доза цисплатин (mg/m²)
0 – 1	100 % от предишната доза	100 % от предишната доза
2	100 % от предишната доза	50 % от предишната доза

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

Лечението с CIAMBRA трябва да бъде преустановено, ако пациентът има хематологична или нехематологична токсичност от степен 3 или 4 след 2 намалявания на дозата или незабавно, ако се наблюдава невротоксичност от степен 3 или 4.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

В клиничните проучвания няма данни, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани реакции в сравнение с пациенти на възраст под 65 години. Не е необходимо дозата да се намалява, освен в случаите, когато това се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на CIAMBRA в педиатричната популация при малигнен плеврален мезотелиом и недребноклетъчен рак на белия дроб.

Пациентите с бъбречно увреждане (стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена с метода за серумен клирънс Tc99m-DPTA)

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. В клиничните проучвания за пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min не се изискват корекции на дозата, освен в случаите, когато това се препоръчва за всички пациенти. Не са налични достатъчно данни от 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. Няма обаче конкретни проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, като например билирубин $> 1,5$ пъти надгорната граница на нормата и/или аминотрансфераза $> 3,0$ пъти над горната граница на нормата (липса на метастази в черния дроб) или $> 5,0$ пъти над горната граница на нормата (наличие на метастази в черния дроб).

Начин на приложение

CIAMBRA е предназначен за интравенозно приложение. CIAMBRA 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 се вземат преди работа със или приложение на CIAMBRA, вижте точка 6.6.

За указанията относно разтварянето и разреждането на CIAMBRA 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 (вижте точка 4.6).

Едновременно приложение на ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пеметрексед може да потисне функциите 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 наблюдавани за миелосупресия по време на лечение и пеметрексед не трябва да им се прилага, докато ANC не се върне до ≥ 1500 клетки/ mm^3 , и броят на тромбоцитите не се върне до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Намалването на дозата за следващите цикли се основава на най-ниската стойност на ANC, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавана спрямо предишния цикъл (вж. точка 4.2).

При предварително лечение с фолиева киселина и витамин B₁₂ са съобщавани по-ниска токсичност и намаляване на хематологичната и нехематологичната токсичност от степен 3/4 като неутропения, фебрилна неутропения и инфекция, свързана с неутропения от степен 3/4. Поради това всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да бъдат съветвани да приемат фолиева киселина и витамин B₁₂ 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 кортикостероид. Предварителното лечение с дексаметазон (или негов 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. Поради това не се препоръчва употреба на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс < 45 ml/min (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) в продължение на 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.5).

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

При приложение на пеметрексед като самостоятелно средство или в комбинация с други химиотерапевтични средства са съобщени сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност. При повече от пациентите, при които е наблюдавано това, има 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 от течност в трето пространство, например 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 не показва разлика в нормализираните плазмени концентрации на дозата на пеметрексед или в клирънса в сравнение с пациентите, при които не се събира течност в третото пространство. Следователно дренирането на събраната течност от третото пространство преди лечение 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. По тази причина пациентите трябва да получават адекватна антиеметична терапия и подходяща хидратация преди и/или след провеждане на лечението.

По време на клинични проучвания с пеметрексед нечесто са съобщавани сериозни сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови инциденти, особено когато е прилаган в комбинация с друг цитотоксичен продукт. Повечето от пациентите, при които се наблюдават тези събития, имат предшестващи сърдечносъдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

Състоянието на имуносупресия е често при пациенти със злокачествени заболявания. По тази причина не се препоръчва едновременно приложение на живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. На полово зрелите мъже се препоръчва да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след това. Препоръчва се използването на контрацептивни мерки или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете трябва да се посъветват да запазят сперма в банка за сперма, преди да започнат лечение.

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

Съобщени са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с лъчение преди, по време на или след терапията с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обърне особено внимание и трябва да се внимава при употреба на други средства с радиосенсибилизиращо действие.

Съобщени са случаи на реакция на радиационна памет при пациенти, които преди седмици или години са били подложени на радиотерапия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбреците в резултат на тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Едновременното приложение на нефротоксични лекарствени продукти (напр. аминокликози, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) може потенциално 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), може потенциално да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава при комбиниране на тези лекарствени продукти с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min) високите дози НСПВС (като ибупрофен > 1600 mg/ден) и по-високите дози ацетилсалицилова киселина ($\geq 1,3$ g дневно) може да намалят елиминирането на пеметрексед и в резултат на това да повишат честотата на нежелани реакции, дължащи се на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава при едновременното приложение на по-високи дози НСПВС или ацетилсалицилова киселина с пеметрексед на пациенти с нормална бъбречна 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 по-

висока доза ацетилсалицилова киселина трябва да се избягва в продължение на 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.4).

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

Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни клетки показват, че не се очаква пеметрексед да причини клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на лекарствените продукти, метаболизирани чрез CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения риск от тромботични събития при пациенти с рак често се прилага антикоагулационно лечение. Високата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус при заболявания и възможността за взаимодействие между антикоагулантите за перорално приложение и антинеопластичната химиотерапия изисква по-често наблюдение на Международно нормализирано съотношение, International Normalised Ratio (INR), ако бъде взето решение за лечение на пациента с антикоагуланти за перорално приложение.

Противопоказано е едновременното приложение на: ваксина срещу жълта треска: риск от генерализирано заболяване вследствие на ваксинацията, с летален изход (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременно приложение на: живи атенюирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска, при която едновременното приложение е противопоказано): риск от системно заболяване с възможен летален изход. Рискът се повишава при пациенти, които вече имат имunosупресия, причинена от подлежащо заболяване. Когато е възможно, трябва да се използват инактивирани ваксини (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 лечение с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. На полово зрелите мъже се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след това.

Бременност

Липсват данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но има предположения, че пеметрексед, както 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 ако съществува категорична 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 и не може да се изключи наличие на нежелани реакции при кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на терапия 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 за сперма, преди да започнат лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пеметрексед може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. След приложение на пеметрексед може да настъпи умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с пеметрексед, използван като монотерапия или в комбинация, са костно-мозъчна 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. Другите нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алоpecia, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдаваните нежелани реакции включват синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

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

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 ($\geq 1/1000$ 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 GEMZAR 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 Ишемичен 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 Ишемична 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			

Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланинаминотрансфераза Повишена аспартатаминотрансфераза		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 епидермоллиза Еритематозен оток ^е 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 безвкусен диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гръдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Повишена 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
- ^г 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 на предозирането включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции със или без температура, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани чрез кръвната картина и, ако е необходимо, да им се приложи поддържащо лечение. При лечение на предозиране с пеметрексед трябва да се обмисли приложение на калциев фолилат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

CIAMBRA (пеметрексед) е мултитаргетен противотуморен антифолатен агент, който проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолат-зависими метаболитни процеси от основна важност за клетъчната репликация.

Проучванията *in vitro* показват, че пеметрексед се проявява като мултитаргетен антифолат, чрез инхибиране на тимидилат синтазата (TS), дихидрофолат редуказата (DHFR) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT), които са ключови фолат-зависими ензими за биосинтеза *de novo* 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 синтетаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и дори са по-мощни инхибитори на тимидилат синтазата (TS) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT). Полиглутаматията е зависим от времето и концентрацията процес, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат удължен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на активното вещество в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHASIS, многоцентрично, рандомизирано, единичносляпо, фаза 3 проучване на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом показва, че при пациентите, лекувани с

пеметрексед и цисплатин, има клинично значимо удължаване на средната преживяемост с 2,8 месеца повече в сравнение с пациентите, на които е прилаган само цисплатин.

По време на проучването към лечението на пациентите се въвежда приложение на добавки с нискодозова фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на проучването е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани към рамо на лечение, на които се прилага лекарственият продукт (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, приемащи добавки с фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия курс на проучваната терапия (приемащи добавки през целия период). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Ефикасност на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

Параметър на ефикасността	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти, приемащи добавки през целия период	
	пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	цисплатин (N = 222)	пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (в месеци) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,020		0,051	
Медиана на времето до прогресия на тумора (месеци) (95% CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,001		0,008	
Време до неуспех на лечението (месеци) (95 % CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,001		0,001	
Общ процент на отговор** (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
р-стойност съгласно точния тест на Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Съкращения: CI = доверителен интервал

* р-стойността се отнася за сравнението между раменете.

** Рандомизирани, лекувани (N = 225) и приемащи добавки през целия период (N = 167) пациенти в рамото с пеметрексед/цисплатин

С използване на Скалата за симптоми при белодробен рак е демонстрирано статистически значимо подобрение 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). Наблюдавани са и статистически значими разлики в изследванията на белодробните функции. Разликата между раменете на лечение се изразява чрез подобряване на белодробната функция в рамото с пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция в хода на времето в контролното рамо.

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

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

Многоцентрово, рандомизирано, отворено фаза 3 проучване на пеметрексед в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваща химиотерапия показва средна преживяемостта от 8,3 месеца при пациенти, лекувани с пеметрексед (ITT n = 283), и 7,9 месеца при пациенти, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на НДРБД върху ефекта от лечението във връзка с общата преживяемост показва превъзходство на пеметрексед в сравнение с доцетаксел за хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (n = 399, 9,3 в сравнение с 8,0 месеца, коригиран HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047), и в полза на доцетаксел за хистология на сквамозноклетъчен карцином (n = 172, 6,2 в сравнение със 7,4 месеца, коригиран HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничените клинични данни от друго рандомизирано, фаза 3, контролирано изпитване предполагат, че данните за ефикасност (обща преживяемост, преживяемост без прогресия) на пеметрексед са сходни при пациентите, предварително лекувани с доцетаксел (n = 41), и пациентите, на които по-рано не е прилагано лечение с доцетаксел (n = 540).

Ефикасност на пеметрексед в сравнение с доцетаксел при НДРБД – ITT популация

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана (м)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95 % CI за медианата	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
<input type="checkbox"/> HR		0,99
<input type="checkbox"/> 95 % CI за HR		(0,82 – 1,20)
<input type="checkbox"/> p-стойност за неинфериорност (HR)		0,226
Преживяемост без прогресия (месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана	2,9	2,90
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)		0,84 (0,71 – 0,997)
Отговор (n: пациенти, оценени за отговор)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Степен на отговор (%) (95 % CI)		
<input type="checkbox"/> Стабилно заболяване (%)	9,1 (5,9 – 13,2) 45,8	8,8 (5,7 – 12,8) 46,4

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; ITT = популация intent to treat; n = общ размер на популацията.

НДРБД, лечение от първа линия:

Многоцентрово, рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с гемцитабин в допълнение към цисплатин при пациенти с локално авансирал или метастатичен (стадий IIIb или IV) НДРБД, на които не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед в допълнение към цисплатин (ITT популация n = 862) постига първичната крайна точка и показва сходна клинична ефикасност с гемцитабин в допълнение към цисплатин (ITT n = 863) по отношение на общата преживяемост (коригиран

коэффициент на риск 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ за ефикасност се основава на ИТТ популацията. Анализите за чувствителност на главните крайни точки за ефикасност също са оценени въз основа на определената по протокол (PQ) популация. Анализите за ефикасност, използващи PQ популацията, са съвместими с анализите на ИТТ популацията и подкрепят неинфериорността на А + Ц (АС) в сравнение с Г+Ц (ГС).

Преживяемостта без прогресия (PFS) и общият процент на отговор са сходни между лекуваните групи: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с 5,1 месеца за гемцитабин в допълнение към цисплатин (коригиран коефициент на риск 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) и общият процент на отговор е 30,6%

(95% CI = 27,3-33,9) за пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) за гемцитабин в допълнение към цисплатин. PFS данните са частично потвърдени от независим преглед (400/1 725 пациенти са избрани за прегледа на случаен принцип).

Анализът на влиянието на хистологията на НДРБД върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта съгласно хистологията – вижте таблицата по-долу.

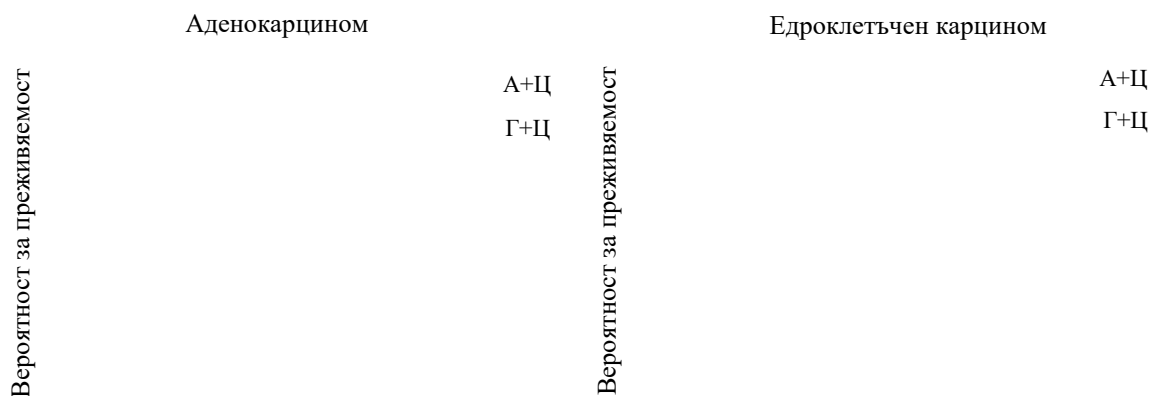
Ефикасност на пеметрексед + цисплатин в сравнение с гемцитабин + цисплатин като лечение от първа линия при недребноклетъчен рак на белия дроб – ИТТ популация и хистологични подгрупи.

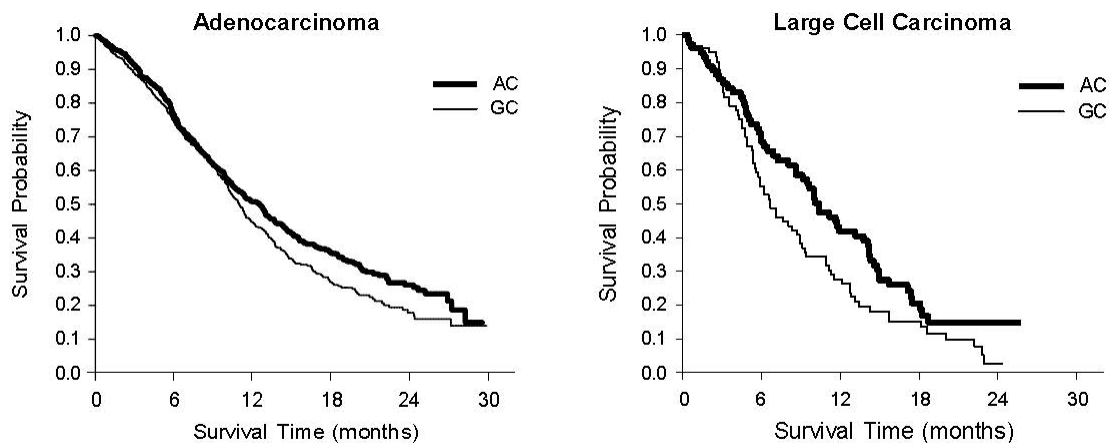
ИТТ популация и хистологични подгрупи	Медиана на обща преживяемост в месеци (95% CI)				Коригиран коефициент на риск (HR) (95% CI)	Р-стойност за превъзходство
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ИТТ популация (N = 1725)	10,3 9,8 – 11,2	N=862	10,3 9,6 – 10,9	N=863	A 0,94	0,259
Аденокарцином (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: CI = доверителен интервал; ИТТ = популация, intent to treat; N = общ размер на популацията.

^a Статистическа значимост за не по-малка ефикасност, като целият доверителен интервал за HR е много под границата за не по-малка ефикасност от 1,17645 (p <0,001).

Графики на Kaplan Meier за обща преживяемост по хистология





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

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

НДРБД, поддържащо лечение:

JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване (JMEN) сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед в допълнение към най-добрата поддържаща грижа (best supportive care, BSC) ($n = 441$) с тези на плацебо в допълнение към BSC ($n = 222$) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДРБД, който не прогресира след 4 цикъла на двойна терапия от първа линия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Не е включена двойна терапия от първа линия, съдържаща пеметрексед. Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG. На пациентите се прилага поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са измерени от момента на рандомизация след завършване на (индукционната) терапия от първа линия. На пациентите се прилага 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 постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 581$, популация, включена в независимия преглед; медиана съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коefficient на риск = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Независимият преглед на скенограмите на пациентите потвърждава находките от оценката на PFS, извършена от изследователя. Медианата на общата преживяемост (OS) за общата популация ($n = 663$) е 13,4 месеца за рамото с пеметрексед и 10,6 месеца за рамото с плацебо, coefficient на риск = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

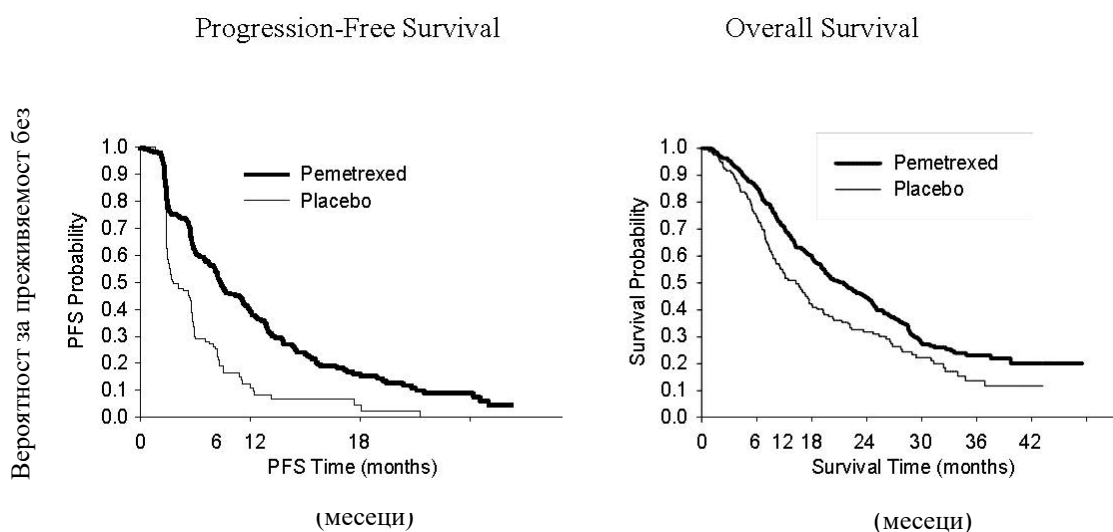
В съответствие с другите проучвания на пеметрексед в JMEN се наблюдава разлика в ефикасността съгласно хистологията на NSCLC. За пациенти с NSCLC с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна ($n = 430$, популация, включена в независимия преглед), медианата на PFS е 4,4 месеца за рамото с пеметрексед и 1,8 месеца за рамото с плацебо, coefficient на риск = 0,47 (95% CI = 0,37 – 0,60, $p = 0,00001$). Медианата на OS за пациенти с НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна ($n = 481$), е 15,5 месеца за

рамото с пеметрексед и 10,3 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,70 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Включвайки фазата на индукция, медианата на OS при пациентите с NSCLC с хистология, която не е предимно плоскоклетъчна, е 18,6 месеца за рамото с пеметрексед и 13,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,71 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002).

Резултатите за PFS и OS при пациенти с плоскоклетъчна хистология не предполага предимство за пеметрексед в сравнение с плацебо.

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

JMEN: Графики на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост за пеметрексед в сравнение с плацебо при пациенти с NSCLC с хистология, която не е предимно плоскоклетъчна:



PARAMOUNT

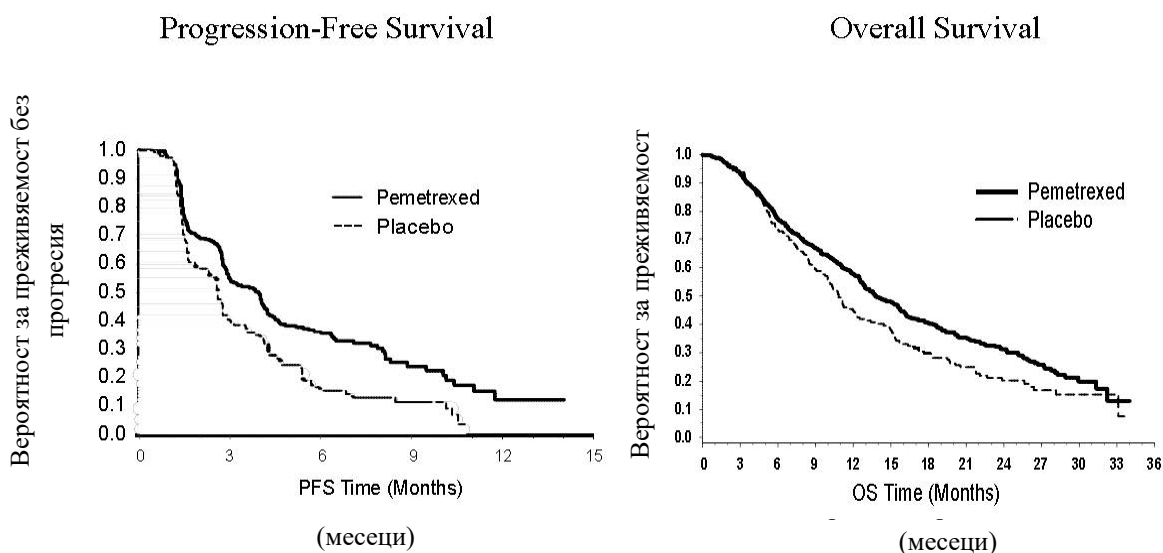
Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване (PARAMOUNT), което сравнява ефикасността и безопасността при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед в допълнение към BSC (n = 359) с тези на плацебо в допълнение към BSC (n = 180) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна, при които няма прогресия след 4 цикъла на двойна терапия от първа линия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, подложени на индукционно лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани на поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, при 44,9% има пълен/частичен отговор и при 51,9% има изразяващ се като стабилно заболяване отговор към индукционното лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин. Изисква се пациентите, рандомизирани на поддържащо лечение, да имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Медианата на времето от началото на индукционната терапия с пеметрексед в допълнение към цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца както за групата с пеметрексед, така и за групата с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са измерени от момента на рандомизация след завършване на терапия от първа линия (индукция). На пациентите се прилага поддържащо лечение със средно 4 цикъла с пеметрексед и 4 цикъла с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла на поддържащо лечение с пеметрексед, което представлява общо най-малко 10 цикъла с пеметрексед.

Проучването постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо (n = 472, популация, включена в

независимия преглед; медиана съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коefficient на риск = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Независимият преглед на изследванията със скенер на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS, извършена от изследователя. Съгласно измереното за рандомизираните пациенти от началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед в допълнение към цисплатин, медианата на PFS, оценена от изследователя, е 6,9 месеца за рамото с пеметрексед и 5,6 месеца за рамото с плацебо (коefficient на риск = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

След индукционно лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда това с плацебо по отношение на OS (медиана 13,9 месеца в сравнение с 11,0 месеца, coefficient на риск = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Към момента на този последен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите на пеметрексед са живи или контактът с тях е изгубен в периода на проследяване в сравнение с 21,7% от пациентите в рамото с плацебо. Относителният ефект на лечението с пеметрексед показва вътрешна последователност в подгрупите (включително стадий на заболяването, отговор към индукцията, функционално състояние по ECOG, тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и е сходен на този, наблюдаван при некоригираните анализи на OS и PFS. Процентът на преживяемост на 1-та и 2-та година за пациентите, на които се прилага пеметрексед, е съответно 58% и 32%, в сравнение с 45% и 21% за пациентите, на които се прилага плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед в допълнение към цисплатин, медианата на OS при пациентите е 16,9 месеца за рамото с пеметрексед и 14,0 месеца за рамото с плацебо (коefficient на риск = 0,78 95% CI = 0,64-0,96). Процентът на пациентите, подложени на лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: графика на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед в сравнение с плацебо при пациенти с НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (измерено от рандомизирането)



Профилите на безопасност на поддържащото лечение с пеметрексед в двете проучвания, JMEN и PARAMOUNT, са сходни.

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 за разрешените показания (вж. точка 4.2 за информация за употреба при деца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след прилагане като единично средство са оценени при 426 страдащи от рак пациенти с различни солидни тумори, в дози в диапазона от 0,2 до 838 mg/m², прилагани като инфузия с продължителност 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние 9 l/m². Проучванията *in vitro* показват, че пеметрексед се свързва с плазмените протеини приблизително 81%. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане. Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Пеметрексед се елиминира основно с урината, като от 70 % до 90 % от приложената доза се възстановява непроменена в урината в рамките на първите 24 часа след приложение. *In vitro* проучванията показват, че пеметрексед се секретира активно от ОАТ3 (транспортен на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min и плазменят елиминационен полуживот е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс 90 ml/min). Вариабилността в клирънса между пациентите е умерена – 19,3%. Общата системна експозиция и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед си съответства при многократни цикли на лечение.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременно приложен цисплатин. Добавянето на фолиева киселина за перорално приложение и витамин В₁₂ за интрамускулно приложение не повлиява 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 понижен фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, проведено с кучета от породата бигъл чрез интравенозно приложение на болус инжекция в продължение на 9 месеца, се наблюдават тестикуларни находки (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда фертилитета при мъже. Не е изследван фертилитетът при жени.

Пеметрексед не показва мутагенност при *in vitro* тест за хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер или при теста на Ames. Пеметрексед показва кластогенност при *in vivo* микронуклеарен 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 (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разреждатели, съдържащи калций, включително разтвор на Рингер-лактат и разтвор на Рингер за инжекционно приложение. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в точка 6.б.

6.3 Срок на годност

2 години

Разтворени (реконструирани) и инфузионни разтвори

Химична и физична стабилност на инфузионния разтвор на пеметрексед в периода на използване е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C или 15°C -25°C. Разтвореният (реконструиран) разтвор трябва да се използва незабавно за приготвяне на инфузионния разтвор. От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът на годност в периода на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C или 15°C до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Флаконът е покрит с термосвиваема пластмасова обвивка. Всеки флакон 10 ml съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

Опаковката съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Използвайте асептична техника при реконституирането и допълнителното разреждане на пеметрексед за интравенозно приложение чрез инфузия.
2. Изчислете дозата и броят на необходимите флакони CIAMBRA. Всеки флакон съдържа излишък от пеметрексед, за да се осигури прилагането на обозначеното на етикета количество.
3. Разтваряйте флаконите от 100 mg с 4,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ пеметрексед 25 mg/ml. Внимателно завъртете всеки флакон до пълно реконституиране на праха. Полученият разтвор е прозрачен и варира на цвят от безцветен до жълт или жълто-зелен, без това да повлиява негативно качеството на продукта. рН на реконституирания разтвор е между 6,6 и 7,8. **Изисква се допълнително разреждане.**
4. Подходящият обем от приготвения разтвор на пеметрексед трябва допълнително да се разрежи до 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор без консервант и да се приложи като интравенозна инфузия с продължителност 10 минути.
5. Инфузионните разтвори на пеметрексед, приготвени по указания по-горе начин, са съвместими с инфузионни системи и инфузионни сакове от поливинилхлорид и полиолефин.
6. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за видими частици и промяна на цвета преди употреба. Не прилагайте, ако се забелязват видими частици или промяна на цвета.
7. Разтворите на пеметрексед са само за еднократно приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предпазни мерки при приготвяне и приложение

Както при другите потенциално токсични противотуморни средства трябва да се внимава при работа със и приготвяне на инфузионни разтвори на пеметрексед. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед влезе в контакт с кожата, незабавно и старателно измийте със сапун и вода. Ако разтвори на пеметрексед влязат в контакт с лигавиците, промийте обилно с вода. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Поведението при екстравазация трябва да отговаря на местната стандартна практика, както при другите средства, не причиняващи мехури.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1055/001

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

Дата на първо разрешаване: 02 декември 2015 г.

Дата на последно подновяване:

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

CIAMBRA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 500 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

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

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 54 mg натрий.

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.

pH на разтворения продукт е между 6,6 и 7,8.

Осмолалитетът на разтворения продукт е между 230-270 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

CIAMBRA 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).

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

CIAMBRA е показан за монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, който не е с предимно сквамозноклетъчна хистология (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

CIAMBRA трябва да се прилага само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противоракова химиотерапия.

Дозировка

CIAMBRA в комбинация с цисплатин

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

CIAMBRA като самостоятелно средство

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия, препоръчителната доза CIAMBRA е 500 mg/m^2 телесна повърхност за приложение като интравенозна инфузия с продължителност 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл.

Режим на премедикация

За да се намали честотата и тежестта на кожните реакции трябва да се приложи кортикостероид в деня преди, в деня на и в деня след приложение на пеметрексед. Кортикостероидът трябва да е еквивалентен на 4 mg дексаметазон, приложен перорално два пъти дневно (вж. точка 4.4).

За да се намали токсичността, пациентите, лекувани с пеметрексед, трябва също да приемат добавки с витамини (вж. точка 4.4). Пациентите трябва всекидневно да приемат фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 микрограма) за перорално приложение. През седемте дни преди първата доза пеметрексед трябва да се приемат поне пет дози фолиева киселина, като приемът на дозите трябва да продължи по време на пълния курс на лечение и в продължение на 21 дни след последната доза пеметрексед. В седмицата преди първата доза пеметрексед и на всеки трети цикъл след това на пациентите трябва да се приложи интрамускулно витамин B_{12} (1000 микрограма). Следващите инжекции витамин B_{12} може да се приложат в същия ден, в който е приложен пеметрексед.

Проследяване

Пациентите, на които се прилага пеметрексед, трябва да бъдат наблюдавани преди всяка доза по отношение на пълната кръвна картина, включително диференциален брой бели кръвни клетки (WCC) и брой тромбоцити. Преди всяко прилагане на химиотерапия трябва да се правят изследвания на химичните показатели на кръвта, за да се оценят бъбречната и чернодробната функция. Преди началото на всеки цикъл на химиотерапия се изисква при пациентите да е налично следното: абсолютният брой неутрофили (ANC) трябва да е ≥ 1500 клетки/ mm^3 , а тромбоцитите трябва да са $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 .

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

Общият билирубин трябва да е $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансферазата (AST или SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT или SGPT) трябва да са ≤ 3 пъти от горната граница на нормата. APA, AST и ALT ≤ 5 пъти от горната граница на нормата са допустими, ако черният дроб е засегнат от тумор.

Корекции на дозата

Корекциите на дозата в началото на следващия цикъл трябва да се основават на най-ниската стойност на броя на кръвните клетки или максималната нехематологична токсичност спрямо предходния цикъл на лечение. Лечението може да се отложи, за да остане достатъчно време за възстановяване. След като се възстановят, пациентите трябва отново да бъдат лекувани с помощта на указанията в таблици 1, 2 и 3, които се отнасят за CIAMBRA като самостоятелно средство или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 – Таблица за корекция на дозата за CIAMBRA (като самостоятелно средство или в комбинация) и цисплатин – хематологична токсичност	
Най-ниска стойност на ANC < 500/mm ³ и най-ниска стойност на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите <50 000/mm ³ , независимо от най-ниската стойност на ANC	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите <50 000/mm ³ при кървене ^a , независимо от най-ниската стойност на ANC	50% от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)

^a Тези критерии отговарят на определението за Общи критерии за токсичност (ОКТ) на Националния институт по ракови заболявания (ОКТ v2.0; NCI1998), а именно кървене ≥ степен 2 съгласно CTC

Ако пациентите развият нехематологична токсичност ≥ 3-та степен (с изключение на невротоксичност), приложението на CIAMBRA трябва да се отложи до достигане на стойности, по-малки или равни на стойността преди лечение. Лечението трябва да бъде подновено съгласно указанията в Таблица 2.

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

^aОбщи критерии за токсичност на Националния институт по ракови заболявания (ОКТ v2.0; NCI 1998) ^bС изключение на невротоксичност

В случай на невротоксичност препоръчителната корекция на дозата за CIAMBRA и цисплатин е показана в Таблица 3. Пациентите трябва да преустановят терапията, ако се наблюдава невротоксичност от степен 3 или 4.

Таблица 3 – Таблица за корекция на дозата за CIAMBRA (като самостоятелно средство или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
Степен съгласно ОКТ^a	Доза CIAMBRA (mg/m²)	Доза цисплатин (mg/m²)
0 – 1	100 % от предишната доза	100 % от предишната доза
2	100 % от предишната доза	50 % от предишната доза

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

Лечението с CIAMBRA трябва да бъде преустановено, ако пациентът има хематологична или нехематологична токсичност от степен 3 или 4 след 2 намалявания на дозата или незабавно, ако се наблюдава невротоксичност от степен 3 или 4.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

В клиничните проучвания няма данни, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани реакции в сравнение с пациенти на възраст под 65 години. Не е необходимо дозата да се намалява, освен в случаите, когато това се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на CIAMBRA в педиатричната популация при малигнен плеврален мезотелиом и недребноклетъчен рак на белия дроб.

Пациентите с бъбречно увреждане (стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена с метода за серумен клирънс Tc99m-DPTA)

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. В клиничните проучвания за пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min не се изискват корекции на дозата, освен в случаите, когато това се препоръчва за всички пациенти. Не са налични достатъчно данни от 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. Няма обаче конкретни проучвания при пациенти с чернодробни увреждания, като например билирубин $> 1,5$ пъти надгорната граница на нормата и/или аминотрансфераза $> 3,0$ пъти над горната граница на нормата (липса на метастази в черния дроб) или $> 5,0$ пъти над горната граница на нормата (наличие на метастази в черния дроб).

Начин на приложение

CIAMBRA е предназначен за интравенозно приложение. CIAMBRA 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 се вземат преди работа със или приложение на CIAMBRA, вижте точка 6.6.

За указанията относно реконституирането и разреждането на CIAMBRA 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 (вижте точка 4.6).

Едновременно приложение на ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пеметрексед може да потисне функциите 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 наблюдавани за миелосупресия по време на лечение и пеметрексед не трябва да им се прилага, докато ANC не се върне до ≥ 1500 клетки/ mm^3 , и броят на тромбоцитите не се върне до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Намалването на дозата за следващите цикли се основава на най-ниската стойност на ANC, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавана спрямо предишния цикъл (вж. точка 4.2).

При предварително лечение с фолиева киселина и витамин B_{12} са съобщавани по-ниска токсичност и намаляване на хематологичната и нехематологичната токсичност от степен 3/4 като неутропения, фебрилна неутропения и инфекция, свързана с неутропения от степен 3/4. Поради това всички пациенти, лекувани с пеметрексед, трябва да бъдат съветвани да приемат фолиева киселина и витамин B_{12} 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 кортикостероид. Предварителното лечение с дексаметазон (или негов 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 . Поради това не се препоръчва употреба на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс $< 45\text{ ml/min}$ (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 ($> 1,3\text{ g}$ дневно) в продължение на 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.5).

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

При приложение на пеметрексед като самостоятелно средство или в комбинация с други химиотерапевтични средства са съобщени сериозни бъбречни събития, включително остра бъбречна недостатъчност. При повече от пациентите, при които е наблюдавано това, има 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 от течност в трето пространство, например 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 не показва разлика в нормализираните плазмени концентрации на дозата на пеметрексед или в клирънса в сравнение с пациентите, при които не се събира течност в третото пространство. Следователно дренирането на събраната течност от третото пространство преди лечение 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. По тази причина пациентите трябва да получават адекватна антиеметична терапия и подходяща хидратация преди и/или след провеждане на лечението.

По време на клинични проучвания с пеметрексед нечесто са съобщавани сериозни сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови инциденти, особено когато е прилаган в комбинация с друг цитотоксичен продукт. Повечето от пациентите, при които се наблюдават тези събития, имат предшестващи сърдечносъдови рискови фактори (вж. точка 4.8).

Състоянието на имуносупресия е често при пациенти със злокачествени заболявания. По тази причина не се препоръчва едновременно приложение на живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. На полово зрелите мъже се препоръчва да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след това. Препоръчва се използването на контрацептивни мерки или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете трябва да се посъветват да запазят сперма в банка за сперма, преди да започнат лечение.

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

Съобщени са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с лъчение преди, по време на или след терапията с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обърне особено внимание и трябва да се внимава при употреба на други средства с радиосенсибилизиращо действие.

Съобщени са случаи на реакция на радиационна памет при пациенти, които преди седмици или години са били подложени на радиотерапия.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 54 mg натрий на флакон. Това трябва да се има в предвид при пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбреците, в резултат на тубулна секреция, и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Едновременното приложение на нефротоксични лекарствени продукти (напр. аминокликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) може потенциално 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), може потенциално да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава при комбиниране на тези лекарствени продукти с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min) високите дози НСПВС (като ибупрофен > 1600 mg/ден) и по-високите дози ацетилсалицилова киселина ($\geq 1,3$ g дневно) може да намалят елиминирането на пеметрексед и в резултат на това да повишат честотата на нежелани реакции, дължащи се на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава при едновременно приложение на по-високи дози НСПВС или ацетилсалицилова киселина с пеметрексед на пациенти с нормална бъбречна 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 по-висока доза ацетилсалицилова киселина трябва да се избягва в продължение на 2 дни преди, в деня на и 2 дни след приложение на пеметрексед (вж. точка 4.4).

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

Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че не се очаква пеметрексед да причини клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на лекарствените продукти, метаболизирани чрез CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения риск от тромботични събития при пациенти с рак често се прилага антикоагулационно лечение. Високата интраиндивидуална вариабилност на коагулационния статус при заболявания и възможността за взаимодействие между антикоагулантите за перорално приложение и антинеопластичната химиотерапия изисква по-често наблюдение на Международно нормализирано съотношение, International Normalised Ratio (INR), ако бъде взето решение за лечение на пациента с антикоагуланти за перорално приложение.

Противопоказано е едновременното приложение на: ваксина срещу жълта треска: риск от генерализирано заболяване вследствие на ваксинацията, с летален изход (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременно приложение на: живи атенюирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска, при която едновременното приложение е противопоказано): риск от системно заболяване с възможен летален изход. Рискът се повишава при пациенти, които вече имат имunosупресия, причинена от подлежащо заболяване. Когато е възможно, трябва да се използват инактивирани ваксини (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 лечение с пеметрексед и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. На полово зрелите мъже се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след това.

Бременност

Липсват данни от употребата на пеметрексед при бременни жени, но има предположения, че пеметрексед, както 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 ако съществува категорична 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 и не може да се изключи наличие на нежелани реакции при кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на терапия 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 за сперма, преди да започнат лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пеметрексед може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. След приложение на пеметрексед може да настъпи умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с пеметрексед, използван като монотерапия или в комбинация, са костно-мозъчна 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. Другите нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алоpecia, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдаваните нежелани реакции включват синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

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

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 ($\geq 1/1000$ 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 GEMZAR 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	Автоимун на хемолитична анемия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация				
Нарушения на нервната система		Нарушение на вкуса	Мозъчно-съдов инцидент			

		Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия Замаяност	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			
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланинаминотрасфераза Повишена аспартатаминотрасфераза		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 Придобрита булозна епидермоли за Еритематозе н 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 безвкусен диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гърдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Повишена гамаглутамил трансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиацион на памет		

^а 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

^с 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 на предозирането включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции със или без температура, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани

чрез кръвната картина и, ако е необходимо, да им се приложи поддържащо лечение. При лечение на предозирание с пеметрексед трябва да се обмисли приложение на калциев фолинат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

CIAMBRA (пеметрексед) е мултитаргетен противотуморен антифолатен агент, който проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолат-зависими метаболитни процеси от основна важност за клетъчната репликация.

Проучванията *in vitro* показват, че пеметрексед се проявява като мултитаргетен антифолат, чрез инхибиране на тимидилат синтазата (TS), дихидрофолат редуктазата (DHFR) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT), които са ключови фолат-зависими ензими за биосинтеза *de novo* 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 синтетаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и дори са по-мощни инхибитори на тимидилат синтазата (TS) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазата (GARFT). Полиглутаматията е зависим от времето и концентрацията процес, който се осъществява в туморните клетки и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат удължен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на активното вещество в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHASIS, многоцентрово, рандомизирано, единично-сляпо, фаза 3 проучване на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с цисплатин при нелекувани с химиотерапия пациенти с малигнен плеврален мезотелиом показва, че при пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, има клинично значимо удължаване на средната преживяемост с 2,8 месеца повече в сравнение с пациентите, на които е прилаган само цисплатин.

По време на проучването към лечението на пациентите се въвежда приложение на добавки с нискодозова фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на проучването е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани към рамо на лечение, на които се прилага лекарственият продукт (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, приемащи добавки с фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия курс на проучваната терапия (приемащи добавки през целия период). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Ефикасност на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти, приемащи добавки през целия период	
Параметър на ефикасността	пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	цисплатин (N = 163)

Медиана на обща преживяемост (в месеци) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,020		0,051	
Медиана на времето до прогресия на тумора (месеци) (95% CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,001		0,008	
Време до неуспех на лечението (месеци) (95 % CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Логаритмична рангова р-стойност*	0,001		0,001	
Общ процент на отговор** (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
р-стойност съгласно точния тест на Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Съкращения: CI = доверителен интервал

* р-стойността се отнася за сравнението между раменете.

** Рандомизирани, лекувани (N = 225) и приемащи добавки през целия период (N = 167) пациенти в рамото с пеметрексед/цисплатин

С използване на Скалата за симптоми при белодробен рак е демонстрирано статистически значимо подобрение 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). Наблюдавани са и статистически значими разлики в изследванията на белодробните функции. Разликата между раменете на лечение се изразява чрез подобряване на белодробната функция в рамото с пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция в хода на времето в контролното рамо.

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

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

Многоцентрово, рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на пеметрексед в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваща химиотерапия показва средна преживяемостта от 8,3 месеца при пациенти, лекувани с пеметрексед (intent to treat популация (ITT) n = 283), и 7,9 месеца при пациенти, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на НДРБД върху ефекта от лечението във връзка с общата преживяемост показва превъзходство на пеметрексед в сравнение с доцетаксел за хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (n = 399, 9,3 в сравнение с 8,0 месеца, коригиран HR = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047), и в полза на доцетаксел за хистология на сквамозноклетъчен карцином (n = 172, 6,2 в сравнение със 7,4 месеца, коригиран HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

Ограничените клинични данни от друго рандомизирано, фаза 3, контролирано изпитване предполагат, че данните за ефикасност (обща преживяемост, преживяемост без прогресия) на

пеметрексед са сходни при пациентите, предварително лекувани с доцетаксел (n = 41), и пациентите, на които по-рано не е прилагано лечение с доцетаксел (n = 540).

Ефикасност на пеметрексед в сравнение с доцетаксел при НДРБД – ИТТ популация

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана (м)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95 % CI за медианата	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
<input type="checkbox"/> HR		0,99
<input type="checkbox"/> 95 % CI за HR		(0,82 – 1,20)
<input type="checkbox"/> p-стойност за неинфериорност (HR)		0,226
Преживяемост без прогресия (месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана	2,9	2,90
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Медиана	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)		0,84 (0,71 – 0,997)
Отговор (n: пациенти, оценени за отговор)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Степен на отговор (%) (95 % CI)		
<input type="checkbox"/> Стабилно заболяване (%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
	45,8	46,4

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ИТТ = популация, intent to treat; n = общ размер на популацията.

НДРБД, лечение от първа линия:

Многоцентрово, рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с гемцитабин в допълнение към цисплатин при пациенти с локално авансирал или метастатичен (стадий IIIb или IV) НДРБД, на които не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед в допълнение към цисплатин (ИТТ популация n = 862) постига първичната крайна точка и показва сходна клинична ефикасност с гемцитабин в допълнение към цисплатин (ИТТ n = 863) по отношение на общата преживяемост (коригиран коефициент на риск 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ за ефикасност се основава на ИТТ популацията. Анализите за чувствителност на главните крайни точки за ефикасност също са оценени въз основа на определената по протокол (PQ) популация. Анализите за ефикасност, използващи PQ популацията, са съвместими с анализите на ИТТ популацията и подкрепят неинфериорността на А + Ц (АС) в сравнение с Г+Ц (GC).

Преживяемостта без прогресия (PFS) и общият процент на отговор са сходни между лекуваните групи: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с 5,1 месеца за гемцитабин в допълнение към цисплатин (коригиран коефициент на риск 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) и общият процент на отговор е 30,6%

(95% CI = 27,3-33,9) за пеметрексед в допълнение към цисплатин в сравнение с 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) за гемцитабин в допълнение към цисплатин. PFS данните са частично потвърдени от независим преглед (400/1 725 пациенти са избрани за прегледа на случаен принцип).

Анализът на влиянието на хистологията на НДРБД върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта съгласно хистологията – вижте таблицата по-долу.

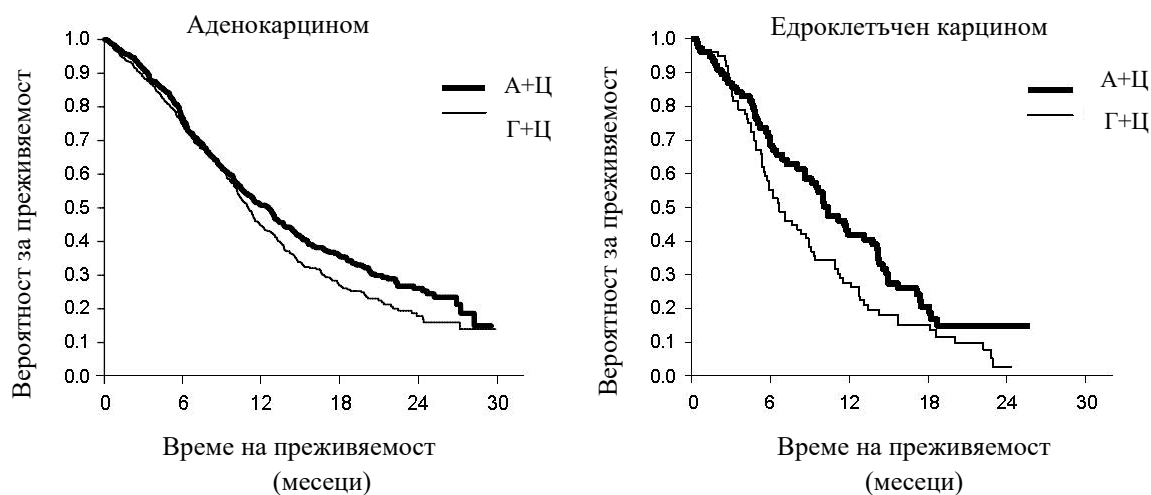
Ефикасност на пеметрексед + цисплатин в сравнение с гемцитабин + цисплатин като лечение от първа линия при недребноклетъчен рак на белия дроб – ИТТ популация и хистологични подгрупи.

ITT популация и хистологични подгрупи	Медиана на обща преживяемост в месеци (95% CI)				Коригиран коефициент на риск (HR) (95% CI)	P-стойност за превъзходство
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ITT популация (N = 1725)	10,3 9,8 – 11,2	N=862	10,3 9,6 – 10,9	N=863	a 0,94	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: CI = доверителен интервал; ITT = популация, intent to treat; N = общ размер на популацията.

^a Статистическа значимост за не по-малка ефикасност, като целият доверителен интервал за HR е много под границата за не по-малка ефикасност от 1,17645 ($p < 0,001$).

Графики на Kaplan Meier за обща преживяемост по хистология



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

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

НДРБД, поддържащо лечение:
JMEN

Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване (JMEN) сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед в допълнение към най-добрата поддържаща грижа (best supportive care, BSC) (n = 441) с тези на плацебо в допълнение към BSC (n = 222) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДРБД, който не прогресира след 4 цикъла на двойна терапия от първа линия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Не е включена двойна терапия от първа линия, съдържаща пеметрексед. Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG. На пациентите се прилага поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са измерени от момента на рандомизация след завършване на (индукционната) терапия от първа линия. На пациентите се прилага 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.

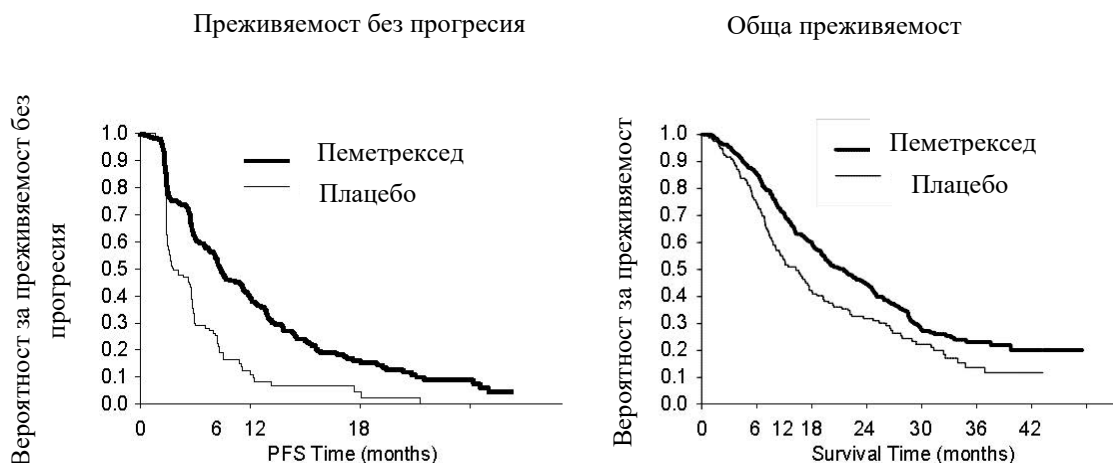
Проучването постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо (n = 581, популация, включена в независимия преглед; медиана съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риск = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, p < 0,00001). Независимият преглед на скенограмите на пациентите потвърждава находките от оценката на PFS, извършена от изследователя. Медианата на общата преживяемост (OS) за общата популация (n = 663) е 13,4 месеца за рамото с пеметрексед и 10,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95, p = 0,01192).

В съответствие с другите проучвания на пеметрексед в JMEN се наблюдава разлика в ефикасността съгласно хистологията на NSCLC. За пациенти с NSCLC с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (n = 430, популация, включена в независимия преглед), медианата на PFS е 4,4 месеца за рамото с пеметрексед и 1,8 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,47 (95% CI = 0,37 – 0,60, p = 0,00001). Медианата на OS за пациенти с НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (n = 481), е 15,5 месеца за рамото с пеметрексед и 10,3 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,70 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Включвайки фазата на индукция, медианата на OS при пациентите с NSCLC с хистология, която не е предимно плоскоклетъчна, е 18,6 месеца за рамото с пеметрексед и 13,6 месеца за рамото с плацебо, коефициент на риск = 0,71 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002).

Резултатите за PFS и OS при пациенти с плоскоклетъчна хистология не предполага предимство за пеметрексед в сравнение с плацебо.

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

JMEN: Графики на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост за пеметрексед в сравнение с плацебо при пациенти с NSCLC с хистология, която не е предимно плоскоклетъчна:



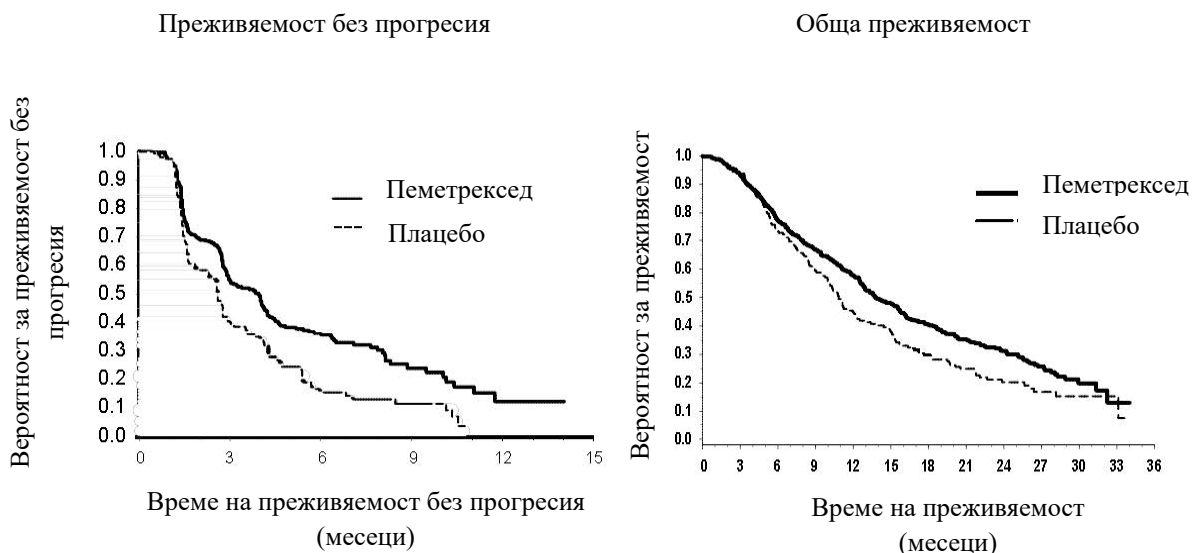
PARAMOUNT

Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване (PARAMOUNT), което сравнява ефикасността и безопасността при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед в допълнение към BSC (n = 359) с тези на плацебо в допълнение към BSC (n = 180) при пациенти с локално авансирал (стадий IIIb) или метастатичен (стадий IV) НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна, при които няма прогресия след 4 цикъла на двойна терапия от първа линия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, подложени на индукционно лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани на поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, при 44,9% има пълен/частичен отговор и при 51,9% има изразяващ се като стабилно заболяване отговор към индукционното лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин. Изисква се пациентите, рандомизирани на поддържащо лечение, да имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Медианата на времето от началото на индукционната терапия с пеметрексед в допълнение към цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца както за групата с пеметрексед, така и за групата с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресия на заболяването. Ефикасността и безопасността са измерени от момента на рандомизация след завършване на терапия от първа линия (индукция). На пациентите се прилага поддържащо лечение със средно 4 цикъла с пеметрексед и 4 цикъла с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла на поддържащо лечение с пеметрексед, което представлява общо най-малко 10 цикъла с пеметрексед.

Проучването постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в в рамките с пеметрексед в сравнение с в рамките с плацебо (n = 472, популация, включена в независимия преглед; медиана съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коефициент на риска = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Независимият преглед на изследванията със скенер на пациентите потвърждава резултатите от оценката на PFS, извършена от изследователя. Съгласно измереното за рандомизираните пациенти от началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед в допълнение към цисплатин, медианата на PFS, оценена от изследователя, е 6,9 месеца за в рамките с пеметрексед и 5,6 месеца за в рамките с плацебо (коефициент на риск = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

След индукционно лечение с пеметрексед в допълнение към цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда това с плацебо по отношение на OS (медиана 13,9 месеца в сравнение с 11,0 месеца, коефициент на риск = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Към момента на този последен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите на пеметрексед са живи или контактът с тях е изгубен в периода на проследяване в сравнение с 21,7% от пациентите в рамките с плацебо. Относителният ефект на лечението с пеметрексед показва вътрешна последователност в подгрупите (включително стадий на заболяването, отговор към индукцията, функционално състояние по ECOG, тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и сходен на този, наблюдаван при некоригираните анализи на OS и PFS. Процентът на преживяемост на 1-та и 2-та година за пациентите, на които се прилага пеметрексед, е съответно 58% и 32%, в сравнение с 45% и 21% за пациентите, на които се прилага плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед в допълнение към цисплатин, медианата на OS при пациентите е 16,9 месеца за в рамките с пеметрексед и 14,0 месеца за в рамките с плацебо (коефициент на риска = 0,78 95% CI = 0,64-0,96). Процентът на пациентите, подложени на лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: графика на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед в сравнение с плацебо при пациенти с НДРБД с хистология, която не е предимно сквамозноклетъчна (измерено от рандомизирането)



Профилите на безопасност на поддържащото лечение с пеметрексед в двете проучвания, JMEN и PARAMOUNT, са сходни.

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 за разрешените показания (вж. точка 4.2 за информация за употреба при деца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след прилагане като единично средство са оценени при 426 страдащи от рак пациенти с различни солидни тумори, в дози в диапазона от 0,2 до 838 mg/m², прилагани като инфузия с продължителност 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние 9 l/m². Проучванията *in vitro* показват, че пеметрексед се свързва с плазмените протеини в размер на приблизително 81%. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане. Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Пеметрексед се елиминира основно с урината, като от 70 % до 90 % от приложената доза се възстановява непроменена в урината в рамките на първите 24 часа след приложение. *In vitro* проучванията показват, че пеметрексед се секретира активно от OAT3 (транспортър на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min и плазменият елиминационен полуживот е 3,5 часа при пациенти с нормални бъбречни функции (креатининов клирънс 90 ml/min). Вариабилността в клирънса между пациентите е умерена - 19,3%. Общата системна експозиция и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед и съответства при многократни цикли на лечение.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременно приложения цисплатин. Добавянето на фолиева киселина за перорално приложение и витамин B₁₂ за интрамускулно приложение не повлиява 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 понижен фертилитет и тестикуларна атрофия. В проучване, проведено с

кучета от породата бигъл чрез интравенозно приложение на болус инжекция в продължение на 9 месеца, се наблюдават тестикуларни находки (дегенерация/некроза на епитела на семенните каналчета). Това предполага, че пеметрексед може да уврежда фертилитета при мъже. Не е изследван фертилитетът при жени.

Пеметрексед не показва мутагенност при *in vitro* тест за хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер или при теста на Ames. Пеметрексед показва кластогенност при *in vivo* микронуклеарен 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 (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разредители, съдържащи калций, включително разтвор на Рингер-лактат и разтвор на Рингер за инжекционно приложение. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Разтворени (реконструирани) и инфузионни разтвори

Химична и физична стабилност на инфузионния разтвор на пеметрексед в периода на използване е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C или 15°C -25°C. Разтвореният (реконструиран) разтвор трябва да се използва незабавно за приготвяне на инфузионния разтвор. От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът на годност в периода на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C или 15°C до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от стъкло тип I със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Флаконът е покрит с термосвиваема пластмасова обвивка. Всеки флакон 50 ml съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат). Опаковката съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Използвайте асептична техника при реконституирането и допълнителното разреждане на пеметрексед за интравенозно приложение чрез инфузия.

2. Изчислете дозата и броят на необходимите флакони CIAMBRA. Всеки флакон съдържа излишък от пеметрексед, за да се осигури прилагането на обозначеното на етикета количество.
3. Разтваряйте флаконите от 500 mg с 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ пеметрексед 25 mg/ml. Внимателно завъртете всеки флакон до пълно реконституиране на праха. Полученият разтвор е прозрачен и варира на цвят от безцветен до жълт или жълто-зелен, без това да повлиява негативно качеството на продукта. рН на реконституирания разтвор е между 6,6 и 7,8. Изисква се допълнително разреждане.
4. Подходящият обем от приготвения разтвор на пеметрексед трябва допълнително да се разреди до 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор без консервант и да се приложи като интравенозна инфузия с продължителност 10 минути.
5. Инфузионните разтвори на пеметрексед, приготвени по указания по-горе начин, са съвместими с инфузионни системи и инфузионни сакове от поливинил хлорид и полиолефин.
6. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за видими частици и промяна на цвета преди употреба. Не прилагайте, ако се забелязват видими частици или промяна на цвета.
7. Разтворите на пеметрексед са само за еднократно приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предпазни мерки при приготвяне и приложение: Както при другите потенциално токсични противотуморни средства трябва да се внимава при работа със и приготвяне на инфузионни разтвори на пеметрексед. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед влезе в контакт с кожата, незабавно и старателно измийте със сапун и вода. Ако разтвори на пеметрексед влязат в контакт с лигавиците, промийте обилно с вода. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Поведението при екстравазация трябва да отговаря на местната стандартна практика, както при другите средства, неприявяващи мехури.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1055/002

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

Дата на първо разрешаване: 02 декември 2015 г.

Дата на последно подновяване:

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, ОТГОВОРЕН 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, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Германия

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 съгласувани 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
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОТЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIAMBRA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

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

Един флакон съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

След разтваряне всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помошни вещества: манитол (E 421), хлороводородна киселина, натриев хидроксид (за повече информация вижте листовката).

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

За 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Люксембург

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1055/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SIAMBRA 100 mg

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

SIAMBRA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОТЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIAMBRA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

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

Един флакон съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

След разтваряне всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол (Е 421), хлороводородна киселина, натриев хидроксид (за повече информация вижте листовката).

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

За 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Люксембург

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1055/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SIAMBRA 500 mg

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

SIAMBRA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

CIAMBRA 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор CIAMBRA 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 допълнителни въпроси, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява CIAMBRA и за какво се използва

CIAMBRA е лекарство, използвано за лечение на рак.

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

Също така CIAMBRA се прилага в комбинация с цисплатин за първоначално лечение на пациенти с напреднал стадий на белодробен рак.

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

CIAMBRA е също за лечение за пациенти с белодробен рак в напреднал стадий, при които заболяването прогресира, след като е била използвана друга начална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CIAMBRA

Не използвайте CIAMBRA

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате CIAMBRA.

Ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, тъй като е възможно да не можете да получавате CIAMBRA. Преди всяка инфузия ще Ви се вземат кръвни проби за преценка дали са задоволителни бъбречната и чернодробна функция и да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получавате CIAMBRA. 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 и цисплатин, Вашият лекар ще се увери, че сте хидратирани правилно и сте получили подходящо лечение за предотвратяване 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 CIAMBRA може да има ранна или късна радиационна реакция.

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

Ако имате сърдечно заболяване или сте имали в миналото сърдечно заболяване, уведомете Вашия лекар.

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

Деца и юноши

CIAMBRA не трябва да се прилага при деца и юноши, тъй като в тези групи не са провеждани проучвания

Други лекарства и CIAMBRA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някакво лекарство за болка или възпаление (подуване), като например лекарства, наречени „нестероидни противовъзпалителни средства“ (НСПВС), включително отпускани без лекарско предписание (като ибупрофен). Съществуват много видове НСПВС с различна продължителност на действие. Въз основа на планираната дата за инфузия на CIAMBRA и/или на състоянието на бъбречната функция Вашият лекар трябва да Ви посъветва какви лекарства можете да приемате и кога можете 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 или скоро сте приемали някакви други лекарства, включително лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Бременност

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

Кърмене

Ако кърмите, уведомете Вашия лекар.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с CIAMBRA.

Фертилитет

На мъжете се препоръчва да не стават бащи по време на и до 3 месеца след лечение с CIAMBRA и поради това те трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с CIAMBRA и до 3 месеца след това. Ако имате желание да станете баща по време на лечението или в рамките на 6 месеца след прием на лечението, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт. CIAMBRA може да повлияе на способността Ви да имате деца. Говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно.

Шофиране и работа с машини

CIAMBRA може да Ви накара да се почувствате уморени. Бъдете внимателни при шофиране и работа с машини.

CIAMBRA съдържа натрий

CIAMBRA 100 mg съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

CIAMBRA 500 mg съдържа приблизително 54 mg натрий (основен компонент на готварска сол) във всеки флакон. Това се равнява на 2,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате CIAMBRA

Дозата CIAMBRA е 500 mg за всеки квадратен метър телесна повърхност. За да се изчисли повърхността на тялото Ви, се измерват ръстът и теглото Ви. Вашият лекар ще използва телесната повърхност, за да изчисли правилната доза за Вас. Тази доза може да се коригира или лечението може да се отложи в зависимост от броя на кръвните клетки и на Вашето общо състояние. Преди прилагане болничният фармацевт, медицинска сестра или лекар ще смесят праха CIAMBRA с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Винаги ще получавате CIAMBRA чрез инфузия в една от вените. Инфузията ще продължава приблизително 10 минути.

При употреба на CIAMBRA в комбинация с цисплатин:

Лекарят или болничният фармацевт ще изчислят необходимата доза въз основа на Вашия ръст и тегло.

Цисплатин също се прилага чрез инфузия в една от вените, приблизително 30 минути след завършване на инфузията на CIAMBRA. Инфузията на цисплатин ще продължи приблизително 2 часа.

Инфузията обикновено се прилага веднъж на всеки 3 седмици.

Допълнителни лекарства:

Кортикостероиди: Вашият лекар ще Ви предпише стероидни таблетки (еквивалентни на 4 mg дексаметазон два пъти дневно), които трябва да приемете в деня преди, в деня на и в деня след лечение с CIAMBRA. Това лекарство Ви се прилага, за да се намалят честотата и тежестта на кожните реакции, които може да получите по време на противораковото Ви лечение.

Витаминни добавки: Вашият лекар ще Ви предпише фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (от 350 до 1000 микрограма), които трябва да приемате през устата веднъж дневно, докато Ви се прилага CIAMBRA. Трябва да приемете най-малко 5 дози през седемте дни преди първата доза CIAMBRA. Трябва да продължите да приемате фолиева киселина в продължение на 21 дни след последната доза CIAMBRA. Също така ще Ви бъде прилагана инжекция с витамин B₁₂ (1000 микрограма) в седмицата преди прилагането на CIAMBRA и след това приблизително на всеки 9 седмици (което съответства на

3 курса на лечение с CIAMBRA). Витамин B₁₂ и фолиевата киселина се прилагат, за да се намалят възможните токсични ефекти на противораковото лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, 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.

Незабавно трябва да се свържете с Вашия лекар, ако забележите нещо от следните:

- Висока температура или инфекция : ако имате температура 38°C или по-висока, изпотяване или други признаци на инфекция (тъй като е възможно да имате по-малко бели кръвни клетки от нормалното. Инфекцията (сепсис) може да е тежка и да доведе до смърт.
- Ако започнете да чувствате болка в гърдите или имате ускорена сърдечна честота.
- Ако имате болка, зачервяване, подуване или възпаления (язви) в устата.
- Алергична реакция: ако развиете кожен обрив /усещане за парене или боцкане, или висока температура. Кожните реакции рядко могат да бъдат тежки и да доведат до смърт.
- Свържете се с Вашия лекар, ако получите тежък обрив, сърбеж или мехури (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза).
- Ако чувствате умора, прималяване, лесно се задъхвате или ако изглеждате бледи (тъй като е възможно да имате по-малко хемоглобин от нормалното.
- Ако имате кръвене от венците, носа или устата или кръвене, което не спира, червеникава или розова урина, неочаквано насиняване (тъй като е възможно да имате по-малко тромбоцити от нормалното.
- Ако почувствате внезапен задух, силна болка в гърдите или кашлица с кръвави храчки (може да означава наличие на кръвен съсирек в кръвоносните съдове на белите дробове).

Нежеланите реакции при прилагане на CIAMBRA могат 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

Често (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
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, произведени от черния дроб
Повишена пигментация на кожата
Сърбеж по кожата
Обрив по тялото, при който петната приличат на мишена
Косопад
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 стомашно-чревния 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 определена 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

Възможно е да получите някои от тези симптоми и/или състояния. Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако започнете да чувствате някоя от тези нежелани реакции.

Ако имате притеснения във връзка с нежеланите реакции, говорете с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани 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 CIAMBRA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарствородукт не изисква специални условия на съхранение.

Химична и физична стабилност в периода на използване на инфузионния разтвор на пеметрексед е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C или 15°C -25°C. Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно за приготвяне на инфузионния разтвор. От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът на годност в периода на използване и условията за съхранение преди употреба са

отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C или 15°C до 25°C.

Това лекарство е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

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 CIAMBRA

- Активното вещество е пеметрексед.

CIAMBRA 100 mg: Един флакон с прах съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

CIAMBRA 500 mg: Един флакон съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

След приготвяне разтворът съдържа 25 mg/ml пеметрексед. Преди употреба се изисква допълнително разреждане от медицински специалист.

- Другите съставки са манитол (E421), хлороводородна киселина (за корекция на рН) и натриев хидроксид (за корекция на рН) (вижте точка 2, "CIAMBRA съдържа натрий").

Как изглежда CIAMBRA и какво съдържа опаковката

CIAMBRA е прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон. Представява бял до почти бял лиофилизиран прах.

Всяка опаковка CIAMBRA съдържа един стъклен флакон CIAMBRA със запушалка от хлорбутилова гума и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче и е покрит с термосвиваема пластмасова обвивка. Флаконът съдържа 100 mg или 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Люксембург

Производител:

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Германия

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

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK(NI) A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

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> . Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Инструкции за употреба, работа и изхвърляне.

1. Използвайте асептична техника при разтварянето (реконструиране) и допълнителното разреждане на пеметрексед за интравенозно приложение чрез инфузия.
2. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони CIAMBRA. Всеки флакон съдържа излишък пеметрексед, за да се улесни прилагането на обозначеното на етикета количество.
3. CIAMBRA 100 mg:
Разтворете флакона със 100 mg в 4,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ пеметрексед 25 mg/ml.

CIAMBRA 500 mg:

Разтворете флакона с 500 mg в 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ пеметрексед 25 mg/ml.

Внимателно разклатете флакона до пълно разтваряне на праха. Полученият разтвор е прозрачен и цветът му варира от безцветен до жълт или жълто-зелен, без това да повлиява по нежелан начин на качеството на продукта. рН на разтворения (реконструиран) разтвор е между 6,6 и 7,8.

Изисква се допълнително разреждане.

4. Подходящият обем разтворен пеметрексед трябва допълнително да се разреди до 100 ml с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) без консервант и да се приложи като интравенозна инфузия в продължение 10 минути.

5. Инфузионните разтвори на пеметрексед, приготвени по горепосочения начин, са съвместими с инфузионни системи и инфузионни сакове от поливинил хлорид и полиолефин. Пеметрексед е несъвместим с разтворители, съдържащи калций, включително разтвор на Рингер-лактат и разтвор на Рингер за инжекционно приложение.

6. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверят визуално за видими частици и промяна на цвета преди приложение. Не прилагайте, ако се забелязват видими частици или промяна на цвета.

7. Разтворите на пеметрексед са за еднократно приложение. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предпазни мерки при приготвяне и приложение: Както при другите потенциално токсични противоракови средства, трябва да се внимава при работа със и приготвяне на инфузионни разтвори на пеметрексед. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед влезе в контакт с кожата, незабавно и старателно измийте кожата със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед влезе в контакт с лигавиците, старателно промийте с вода. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот при екстравазация на пеметрексед. Налични са няколко съобщени случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Поведението при екстравазация трябва да бъде според местната стандартна практика, както при други средства, причиняващи мехури.