

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Пеметрексед Krka 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 100 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат (pemetrexed disodium hemipentahydrate)).

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 (0,48mmol) натрий.

Пеметрексед Krka 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 500 mg пеметрексед (pemetrexed), (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат (pemetrexed disodium hemipentahydrate)).

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 (2,35 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла до светложълта или жълтозелена лиофилизирана субстанция или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Пеметрексед в комбинация с цисплатин

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

Пеметрексед като самостоятелно средство

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

Режим на премедикация

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

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

Мониториране

Пациентите, получаващи пеметрексед, трябва да бъдат мониторираны преди всяка доза по отношение на пълна кръвна картина, включително диференциално броене и брой тромбоцити. Преди всяко назначаване на химиотерапия трябва да се събират кръвни биохимични тестове, за да се оцени бъбречната и чернодробна функции. Преди започване на всеки цикъл на химиотерапия е нужно пациентите да имат абсолютен брой неутрофили (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 и тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Креатининовият клирънс трябва да бъде $\geq 45 \text{ ml/min}$.

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

Адаптиране на дозата

Адаптиране на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се прави според най-ниската стойност (надир) на броя на кръвните клетки или максималната нехематологична

токсичност спрямо предходния цикъл на лечение. Лечението може да бъде отложено, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си, като се използват указанията в Таблицы 1, 2 и 3, които се отнасят за Пеметрексед Krka, използван самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 – Таблица за адаптиране на дозата на Пеметрексед Krka (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – хематологична токсичност	
Най-ниска стойност (надир) на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) < 500 /mm ³ и надир на тромбоцитите ≥ 50 000 /mm ³	75 % от предишната доза (за двата продукта Пеметрексед Krka и цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000 /mm ³ , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	75 % от предишната доза (за двата продукта Пеметрексед Krka и цисплатин)
Надир на тромбоцитите < 50 000 /mm ³ с кървене ^a , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	50 % от предишната доза (за двата продукта Пеметрексед Krka и цисплатин)
^a Тези критерии отговарят на определението за ≥ОКТ степен 2 кървене в Общите критерии за токсичност на Националния онкологичен институт (ОКТ v2.0; NCI 1998).	

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

Таблица 2 – Таблица за адаптиране на дозата на Пеметрексед Krka (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – нехематологична токсичност^{a,b}		
	Доза на Пеметрексед Krka (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
Всяка степен 3 или 4 токсичност, с изключение на мукозит	75 % от предишната доза	75 % от предишната доза
Всяка диария, изискваща хоспитализация (независимо от степента), или диария степен 3 или 4	75 % от предишната доза	75 % от предишната доза
Мукозит степен 3 или 4	50 % от предишната доза	100 % от предишната доза
^a Общи критерии за токсичност (ОКТ v2.0; NCI 1998) на Националния онкологичен институт.		
^b С изключение на невротоксичност		

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

Таблица 3 – Таблица за адаптиране на дозата на Пеметрексед Krka (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
ОКТ^a степен	Доза на Пеметрексед Krka (mg/m²)	Доза на цисплатин (mg/m²)
0	100 % от предишната доза	100 % от предишната доза
2	100 % от предишната доза	50 % от предишната доза
^a Общи критерии за токсичност (ОКТ v2.0; NCI 1998) на Националния онкологичен институт		

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

Специални популации

Старческа възраст

При клинични проучвания не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани реакции, в сравнение с пациентите на възраст под 65 години. Не е необходимо друго намаление на дозата, освен това, което се препоръчва за всички пациенти.

Педиатрична популация

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

Пациенти с бъбречно увреждане (стандартна формула на Cockcroft и Gault или скорост на гломерулна филтрация, измерена с Tc99m-DPTA метода за серумен клирънс) Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. При клинични проучвания, пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min, не изискват адаптиране на дозата, различно от това което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; затова употребата на Пеметрексед Krka не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или при приложение на Пеметрексед Krka и за указания относно разтварянето (реконституирането) и разреждането на Пеметрексед Krka преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Кърмене (вж. точка 4.6).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Пеметрексед може да потисне функцията на костния мозък, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (вж. точка 4.8.). Миелосупресията обикновено е доза-лимитираща токсичност. Пациентите трябва да бъдат проследявани за миелосупресия по време на лечението и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите, докато абсолютният брой на неутрофилите (ANC) не се върне до $\geq 1\,500$ клетки/mm³, а броят на тромбоцитите се върне до $\geq 100\,000$ клетки/mm³. Намалението на дозата през последващите цикли се базира на спада на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавани през предишния цикъл (вж. точка 4.2).

Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичности, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекции, свързани с неутропения от степен 3/4, когато е прилагано предварително лечение с фолиева киселина и

витамин В₁₂. Затова всички пациенти, лекувани с пеметрексед трябва да бъдат съветвани да вземат фолиева киселина и витамин В₁₂, като профилактична мярка, за намаляване на свързаната с лечението токсичност (вж. точка 4.2).

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

Няма проучени достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min. Затова, употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min не се препоръчва (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

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

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

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след лечението.

Препоръчва се употреба на контрацептиви или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете трябва да бъдат посъветвани преди да започнат лечението да запазят сперма в банка за сперма.

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

Докладвани са случаи на радиационен пневмонит при пациенти, лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след терапия с пеметрексед. На тези пациенти трябва да се обръща специално внимание и да се проявява предпазливост при употреба на други радиосензитивни агенти.

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

Помощни вещества

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Пеметрексед Krka 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 54 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 2,7% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен през бъбреците в резултат на тубулна секреция и в по-малка степен чрез гломерулна филтрация. Съвместната употреба с нефротоксични вещества (напр. аминогликозиди, бримкови диуретици, съединения на платината, циклоспорин) може да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Тази комбинация трябва да се прилага с внимание. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва да бъде редовно проследяван.

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

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

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

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

се налага едновременно приложение на НСПВЛП, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и гастроинтестинална токсичност.

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

Взаимодействия общи за всички цитотоксични средства

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

Противопоказано съпътстващо приложение

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

Не се препоръчва съпътстващо приложение

Живи атеноуирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска, за която едновременно приложение е противопоказано): риск от системно, вероятно фатално, заболяване. Рискът е повишен при хора, които вече са имunosупресирани в хода на тяхното заболяване. Препоръчва се употребата на инактивирани ваксини, където е възможно (полиомиелит) (вж. точка 4.4.).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, е съобщавано, че пеметрексед може да причини умора. Затова пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако се появи тази реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

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

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

Таблица 4. Честота на нежеланите лекарствени реакции от всички степени, независимо от причинно-следствената връзка, от основните проучвания за разрешаване за употреба: JMEI (ПЕМЕТРЕКСЕД спрямо доцетаксел), JMDB (ПЕМЕТРЕКСЕД и цисплатин спрямо 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 Периферна моторна невропатия	Мозъчно-съдов инцидент Исхемичен инсулт Интракраниален кръвоизлив			

		Периферна сензорна невропатия Замаяност				
Нарушения на очите		Конюнктивит Сухо око Увеличена лакримация Сух кератоконюнк тивит Оток на клепачите Заболяване на очната повърхност				
Сърдечни нарушения ^в		Сърдечна недостатъч ност Аритмия	Стенокардия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентрику ларна аритмия			
Съдови нарушения			Периферна ишемия ^в			
Респиратор ни, гръдни и медиастинал ни нарушения			Белодробна емболия Интерстициа лен пневмонит ^{бг}			
Стомашно чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипация Болка в корема	Кръвоизлив от ректума Стомашно-чрев ен кръвоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит ^д			
Хепатоби лиарни нарушения		Повишена аланинаминот расфераза Повишена аспартатамин отрасфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамация	Хиперпигмен тация Сърбеж Мултифор мен еритем Алоpecia Уртикария		Еритем	Синдром на Stevens- Johnson ^б Токсична епидермал на некролиза ^б Пемфигоид Булозен дерматит	

					Придобита булозна епидермоли за 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 инсипиден диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гръдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Увеличена гамаглутамил трансфераза				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Радиационен езофагит Радиационен пневмонит	Синдром на радиационна памет		

^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

^е главно на долните крайници

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Съобщените симптоми на предозиране включват неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит, сензорна полиневропатия и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия. В допълнение могат да бъдат наблюдавани инфекции с или без треска, диария и/или мукозит. В случай на подозирано предозиране пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на

кръвната картина и ако е необходимо да получат поддържащо лечение. При лечение на предозирани с пеметрексед трябва да се има предвид употребата на калциев фолилат / фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Пеметрексед Krka (пеметрексед) е мултитаргетен противотуморен антифолатен агент, който проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолатно-зависими метаболитни процеси, основни за клетъчната репликация.

Проучвания *in vitro* са показали, че пеметрексед се проявява като мултитаргетен антифолат, чрез инхибиране на тимидилат синтаза (ТС), дихидрофолат редуктаза (DHFR), и глицинамид рибонуклеотид формилтрансфераза (GARFT), които са ключови фолат-зависими ензими за *de novo* биосинтеза на тимидиновите и пуринови нуклеотиди. Пеметрексед се транспортира до клетките както чрез редуциран фолатен преносител, така и чрез транспортните системи на мембранния фолат-свързващ протеин. Веднъж попаднал в клетката, пеметрексед бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматни форми от ензима фолил полиглутамат синтаза. Полиглутаматните форми се задържат в клетките и са дори по-мощен инхибитор на тимидилат синтаза (ТС) и глицинамид рибонуклеотид формилтрансфераза (GARFT). Полиглутаматията е време- и концентрация-зависим процес, който се осъществява в туморната клетка и в по-малка степен в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишено вътреклетъчно време на полуживот, водещо до удължено действие на веществото в злокачествените клетки.

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

Клинична ефикасност

Мезотелиом

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

По време на проучването към лечението на пациентите са били добавени ниски дози фолиева киселина и витамин В₁₂ за намаляване на токсичността. Първоначалният анализ на проучването е извършен върху популацията от всички пациенти, рандомизирани в рамото, което получава проучваното вещество (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, получаващи добавки фолиева киселина и витамин В₁₂ по време на целия курс на лечение в хода на проучването (изцяло с добавки). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

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

	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти изцяло с добавки	
Параметри за ефикасност	Пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост	12,1	9,3	13,3	10,0

(в месеци) (95 % ДИ)	(10,0 - 14,4)	(7,8 - 10,7)	(11,4 - 14,9)	(8,4 - 11,9)
Log Rank p-стойност ^a	0,020		0,051	
Медиана на време за туморна прогресия (в месеци) (95 % ДИ)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-стойност ^a	0,001		0,008	
Време до неуспех от лечението (в месеци) (95 % ДИ)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-стойност ^a	0,001		0,001	
Общ клиничен отговор ^b (95 % ДИ)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-стойност ^a	< 0,001		< 0,001	
Съкращения: ДИ = доверителен интервал				
^a p – стойността отнасяща се до сравнение между рамената				
^b В рамото с пеметрексед/цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и изцяло с добавки (N = 167)				

Демонстрирано е 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) чрез използване на Скалата за симптоми при белодробен рак. Статистически значими разлики в тестовите за белодробна функция са също наблюдавани. Разделянето между рамената на лечение е постигнато чрез подобряване на белодробната функция в рамото пеметрексед/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

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

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

Многоцентрово, рандомизирано, открито фаза 3 проучване на пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваща химиотерапия показва средна преживяемост от 8,3 месеца при пациентите лекувани с пеметрексед (популация, желаеща да бъде лекувана (ITT) N = 283) и 7,9 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (ITT N = 288). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на влиянието на хистологията на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБДК) за ефекта от лечението върху общата преживяемост подкрепя пеметрексед спрямо доцетаксел при пациенти с НДКБДК, различен от хистологиите на предимно сквамозноклетъчен карцином (n = 399, 9,3 спрямо 8,0 месеца, коригиран коефициент на риск (adjusted HR) = 0,78; 95% ДИ = 0,61-1,00, p = 0,047), и е в подкрепа на доцетаксел за хистология на предимно сквамозноклетъчен карцином (N = 172, 6,2 спрямо 7,4 месеца, коригиран коефициент на риск (adjusted HR) = 1,56; 95% ДИ = 1,08-2,26, p = 0,018). Не са наблюдавани клинично значими разлики за профила на безопасност на пеметрексед в рамките на хистологичните подгрупи.

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

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

	Пеметрексед	Доцетаксел
Преживяемост (в месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана (в месеци)	8,3	7,9
▪ 95 % ДИ за медиана	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % ДИ за коефициент на риск (HR)	(0,82 – 1,20)	
▪ Неинфериорна р-стойност (коефициент на риск (HR))	0,226	
Преживяемост без прогресия (месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,9	2,9
▪ Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,3	2,1
▪ Коефициент на риск (HR) (95 % ДИ)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Отговор (n: определен като отговор)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Степен на отговор (%) (95 % ДИ)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Стабилно заболяване	45,8	46,4
Съкращения: ДИ – доверителен интервал; HR – коефициент на риска; ИТТ – <i>intent to treat</i> (популация, желаеща да бъде лекувана); n – размер на обща популация		

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

Мултицентърно, рандомизирано, отворено проучване от фаза III на пеметрексед плюс цисплатин срещу гемцитабин плюс цисплатин при пациенти с локално авансирал или метастатичен (Стадий IIIb или IV) недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК), на които до момента не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ИТТ] популация n = 862) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефективност както гемцитабин плюс цисплатин (ИТТ n = 863) в общата преживяемост (коригиран коефициент на риск [adjusted HR] 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ на ефективността се основава на ИТТ популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефективност също са оценявани върху протокол-квалифицираната (PQ) популация. Анализите на ефективността, използващи PQ популацията, се съвместими с анализите за ИТТ популацията и подкрепят не по-малката ефективност на АЦ срещу ГЦ.

Преживяемост без прогресия (PFS) и общата честота на отговор са подобни между лекуваните групи: медианата на PFS е 4,8 месеца за пеметрексед плюс цисплатин срещу 5,1 месеца за гемцитабин плюс цисплатин (коригиран коефициент на риск [adjusted HR] 1,04; 95% ДИ = 0,94-1,15), и общата честота на отговор е 30,6% (95% ДИ = 27,3-33,9) за пеметрексед плюс цисплатин срещу 28,2% (95% ДИ = 25,0-31,4) за гемцитабин плюс цисплатин. PFS данните са частично потвърдени от независима рецензия (400/1 725 пациенти са рандомизирано избрани за прегледа).

Анализът на влиянието на хистологията на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБДК) върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта според хистологията – вижте таблицата по-долу.

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

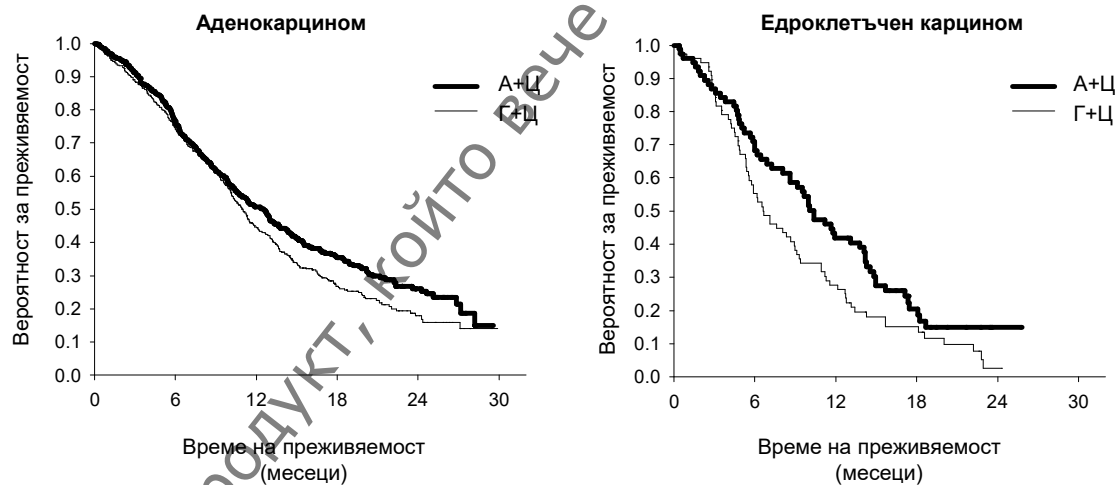
ИТТ популация и	Средна обща преживяемост в месеци	Коригиран	Превъз-
-----------------	-----------------------------------	-----------	---------

хистологични подгрупи	(95% ДИ)				коэффициент на риск (Adjusted HR) (95% ДИ)	ходство p-стойност
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ИТТ популация (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Аденокарцином (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Едроклетъчен (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Други (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Сквамозноклетъчен (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Съкращения: ДИ – доверителен интервал; ИТТ – intent to treat (популация, желаеща да бъде лекувана); N – размер на общата популация

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

Графики на Kaplan Meier за обща преживяемост по хистология



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

Пациентите, лекувани с пеметрексед и цисплатин, се нуждаят от по-малко трансфузии (16,4% спрямо 28,9%, $p < 0,001$), трансфузии на еритроцитна маса (16,1% спрямо 27,3%, $p < 0,001$) и трансфузии на тромбоцити (1,8% спрямо 4,5%, $p = 0,002$). Пациентите се нуждаят също от по-малко приложение на еритропоетин/дарбопоетин (10,4% спрямо 18,1%, $p < 0,001$), на G-CSF/GM-CSF (Г-КСФ/ГМ-КСФ (Гранулоцит-Колония Стимулиращ Фактор/Гранулоцит Макрофаг-Колония Стимулиращ Фактор) (3,1% спрямо 6,1%, $p = 0,004$) и препарати на желязото (4,3% спрямо 7,0%, $p = 0,021$).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), поддържащо лечение
JMEN

Многоцентрично, рандомизирано, двойно-сляпо плацебо контролирано проучване от фаза III

(JMEN) сравнява ефикасността и безопасността на поддържащото лечение с пеметрексед плюс най-добри поддържащи грижи (BSC - best supportive care) (N = 441) спрямо плацебо плюс BSC (N = 222) при пациенти с локално авансирал (Стадий IIIB) или метастатичен (Стадий IV) НДРБД, който не прогресира след 4 цикъла на лечение от първа линия като двойна терапия, съдържаща цисплатин или карбоплатин в комбинация с гемцитабин, паклитаксел или доцетаксел. Лечение от първа линия като двойна терапия, съдържаща пеметрексед, не е включвано. Всички пациенти, включени в това проучване са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Пациентите получават поддържащо лечение до прогресиране на заболяването. Ефикасността и безопасността се измерват от момента на рандомизиране след завършване на лечението от първа линия (индукция). Пациентите получават поддържащо лечение с медиана 5 цикъла с пеметрексед и 3,5 цикъла с плацебо. Общо 213 пациенти (48,3%) завършват ≥ 6 цикъла, а общо 103 пациенти (23,4%) завършват ≥ 10 цикъла на лечение с пеметрексед.

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

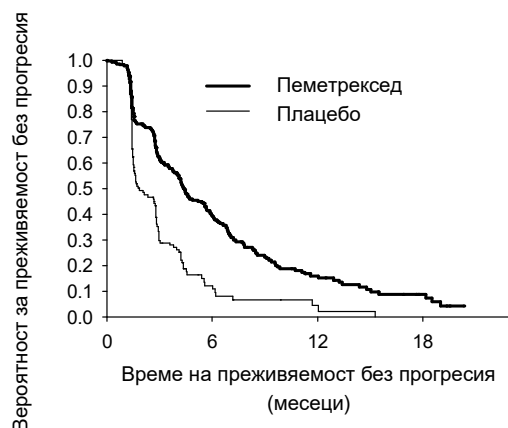
В съответствие с другите проучвания на пеметрексед, в JMEN е наблюдавана разлика в ефикасността според хистологията на НДРБД. При пациентите с НДРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (N = 430, независимо прегледана популация), медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 4,4 месеца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

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

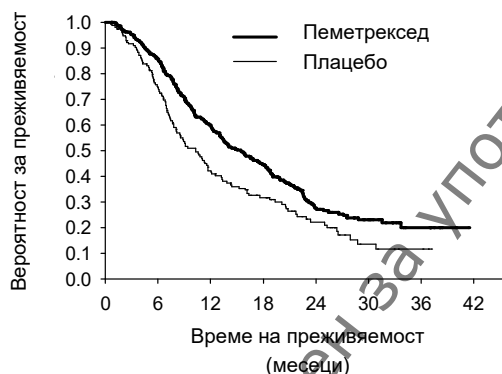
Няма наблюдавани клинично значими различия в профила на безопасност на пеметрексед сред хистологичните подгрупи.

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

Преживяемост без прогресия



Обща преживяемост



PARAMOUNT

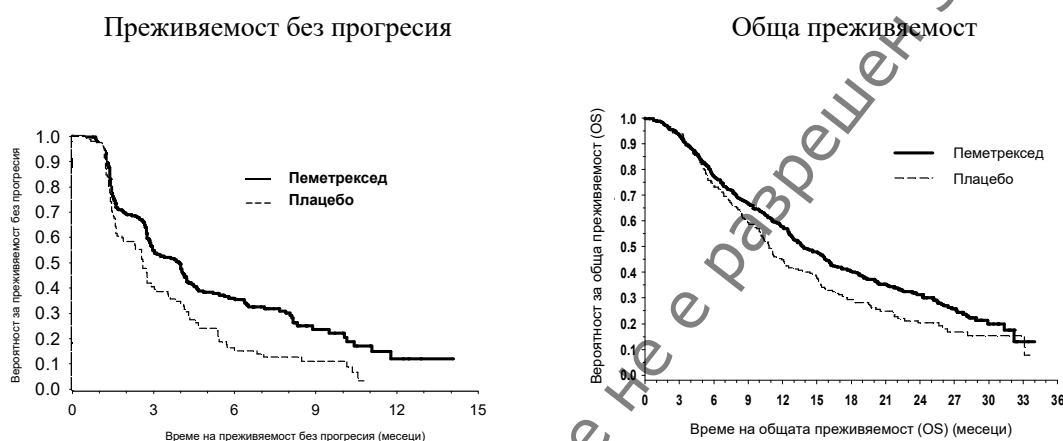
Многоцентровото, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване (PARAMOUNT), сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC (N = 359), с това на плацебо плюс BSC (N = 180), при пациенти с локално авансирал (стадий IIIB) или метастатичен (стадий IV) НДРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не прогресира след 4 цикъла лечение от първа линия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, лекувани с пеметрексед плюс индукция с цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, при 44,9% има пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването до индукция с пеметрексед плюс цисплатин. При пациентите, рандомизирани на поддържащо лечение, се изисква да имат ECOG функционално състояние 0 или 1. Средното време от началото на индукционното лечение с пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и за групата с пеметрексед, и за групата с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресиране на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизация след завършване на лечението от първа линия (индукция). Пациентите получават средно 4 цикъла на поддържащо лечение с пеметрексед и 4 цикъла – с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла на поддържащото лечение с пеметрексед, представяйки поне 10 пълни цикъла на пеметрексед.

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

След индукционно лечение с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда това с плацебо по отношение на общата преживяемост (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, коефициент на риск = 0,78, 95%, ДИ = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). Към момента на този последен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите от групата, получавали пеметрексед, са живи или изгубени за проследяване, спрямо 21,7% от групата, получавала плацебо. Относителният ефект на лечението с пеметрекседе последователен вътре в рамките на подгрупите (включително стадий на заболяването, повлияване от индукцията, функционално състояние (PS) по ECOG, тютюнопушене, пол, хистология и възраст) и подобен

на този, наблюдаван при анализите на некоригираната обща преживяемост (OS) и на преживяемостта без прогресия (PFS). Честотата на преживяемост на 1-та и 2-та година за пациентите, лекувани с пеметрексед, съответно са 58% и 32%, в сравнение с 45% и 21% за пациентите, получавали плацебо. От началото на индукционното лечение от първа линия с пеметрексед плюс цисплатин, медианата на общата преживяемост (OS) на пациентите е 16,9 месеца за групата с пеметрексед и 14,0 месеца за групата с плацебо (коefficient на риск = 0,78, 95% ДИ = 0,64-0,96). Процентът на пациентите, които получават лечение след проучването, е 64,3% за пеметрексед и 71,7% за плацебо.

PARAMOUNT: Графика на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при продължаване на поддържането с пеметрексед, спрямо плацебо при пациенти с НДРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология (оценени от рандомизирането)



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациенти с рак с различни солидни тумори в дози в обхвата между 0,2 и 838 mg/m², прилагани като инфузия за период над 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние от 9 l/m². Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед е приблизително 81 % свързан с плазмените протеини. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане. Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Пеметрексед основно се елиминира с урината, като 70 % до 90 % от приложената доза се възстановява непроменена в урината за първите 24 часа след приложение. *In vitro* проучвания показват, че пеметрексед активно се секретира от OAT3 (транспортен белтък на органични аниони).

Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8% ml/min, а елиминационният полуживот от плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (кретининов клирънс от 90 ml/min). Междуниндивидуалната вариационност в клирънса е умерена до 19,3 %. Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години

Разтворени (реконституирани) и разредени разтвори

Химичната и физичната стабилност при употреба на разтворени (реконституирани) и приготвени за инфузия разтвори на пеметрексед е била доказана за 24 часа при температура 2°C до 8°C (и 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде употребен веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба и то не трябва да бъде повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пеметрексед K_{гkа} 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от 10 ml (прозрачно стъкло тип I) с бромбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка с откъсваща се част от полипропилен (релефено обозначение "FLIP OFF"), съдържащ 100 mg пеметрексед. Опаковка от 1 флакон се предлага в кутия.

Пеметрексед K_{гkа} 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от 50 ml (прозрачно стъкло тип I) с бромбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка с откъсваща се част от полипропилен (релефено обозначение "FLIP OFF"): съдържащ 500 mg пеметрексед. Опаковка с 1 флакон се предлага в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Прилагайте асептична техника по време на разтварянето (реконституирането) и по-нататъшното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.

2. Изчислете дозата и броя флакони Пеметрексед K_{гkа}, които са необходими. Флаконът от 100 mg съдържа излишък пеметрексед, за да се осигури определеното на етикета количество.

3. Пеметрексед K_{гkа} 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Разтворете (реконституируйте) флакона от 100 mg с 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции, без консервант, при което се получава разтвор с концентрация 25 mg/ml пеметрексед.

Пеметрексед K_{гkа} 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Разтворете (реконституируйте) флакона от 500 mg с 20 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции, без консервант, при което се получава разтвор с концентрация 25 mg/ml пеметрексед.

Внимателно разклатете, докато прахът се разтвори (реконституира) изцяло. Полученият разтвор е бистър и на цвят може да се определи от безцветен до жълт или зеленожълт, без това да повлияе нежелателно на качеството на продукта. Полученият разтвор има pH между 6,6 и 7,8. Необходимо е допълнително разреждане.

4. Необходимият обем от приготвения разтвор пеметрексед трябва да бъде допълнително разреден с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции без консервант, до получаване на обем от 100 ml и приложен като интравенозна инфузия за над 10 минути.

5. Приготвеният според указанията разтвор за инфузии на пеметрексед е съвместим със сакове и системи от поливинил хлорид и полиолефин.

6. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат инспектирани визуално за частици и промяна на цвета преди употреба. Да не се употребява при наличие на частици.

7. Разтворите на пеметрексед са само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и предупреждения при приложение

Както и другите потенциално токсични противотуморни средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата

веднага и напълно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот за екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да бъде купирана според местната стандартна практика, както при другите не-везиканти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

Дата на първо разрешаване: 22 Май 2018

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 (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Словения

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
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

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

Всеки флакон съдържа 100 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).
След разтваряне (реконституиране) всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид (E524).
За допълнителна 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

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1283/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Justification for not including Braille accepted.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Krka 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пеметрексед

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

Всеки флакон съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).
След разтваряне (реконституиране) всеки флакон съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид (E524).
За допълнителна 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

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1283/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Justification for not including Braille accepted.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат
пеметрексед

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

KRKA

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Пеметрексед Krka 500 mg прах за концентрат
пеметрексед

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg

6. ДРУГО

KRKA

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за пациента

Пеметрексед Krka 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Пеметрексед Krka 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 да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Пеметрексед Krka и за какво се използва

Пеметрексед Krka е лекарствен продукт, използван за лечение на рак.

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

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

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Пеметрексед Krka

Не използвайте Пеметрексед Krka

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или болничен фармацевт, преди да приемете Пеметрексед Krka.

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

Преди всяка инфузия ще Ви се вземат кръвни проби за преценка, дали са задоволителни бъбречната и чернодробна функции и да се провери, дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получите Пеметрексед Krka. Лекарят може да реши, дали да промени дозата или да отложи лечението, в зависимост от общото Ви състояние и ако броят на кръвните клетки е твърде нисък. Ако получавате също цисплатин, Вашият лекар ще се увери, че сте хидратирани правилно и сте получили подходящо лечение за профилактика на повръщането преди и след получаване на цисплатин. Ако сте били подложени на или Ви предстои лъчетерапия, моля кажете на Вашия лекар, тъй като при прилагане на Пеметрексед Krka може да има ранна или късна радиационна реакция. Ако скоро сте ваксинирани, моля кажете на Вашия лекар, тъй като това може да окаже лошо влияние при прилагане на Пеметрексед Krka.

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

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Пеметрексед Krka

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

Информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарствени средства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност

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

Кърмене

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с Пеметрексед Krka.

Фертилитет

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

Шофиране и работа с машини

Пеметрексед Krka може да Ви накара да се чувствате уморени. Бъдете внимателни, когато

карате кола или работите с машини.

Пеметрексед Krka съдържа натрий

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

Пеметрексед Krka 500 mg съдържа 54 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 2,7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Пеметрексед Krka

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

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

Когато Пеметрексед Krka се използва в комбинация с цисплатин:

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

Вие обикновено ще получавате инфузия веднъж на 3 седмици.

Допълнителни лекарствени продукти:

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

Витаминни добавки: Вашият лекар ще Ви назначи перорално фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (350 до 1 000 микрограма), която ще трябва да вземате веднъж дневно, докато получавате Пеметрексед Krka. Трябва да вземате поне 5 дози, по време на седемте дни преди първата доза Пеметрексед Krka. Ще трябва да продължите да вземате фолиева киселина в продължение на 21 дни, след последната доза Пеметрексед Krka. Също ще Ви направят инжекция с витамин B₁₂ (1 000 микрограма) в седмицата, преди приложение на Пеметрексед Krka и след това приблизително на всеки 9 седмици (съответстващо на 3 курса лечение с Пеметрексед Krka). Витамин B₁₂ и фолиева киселина Ви се дават за намаляване на възможните токсични ефекти на противотуморното 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.

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

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

Други нежелани ефекти на Пеметрексед Krka може да включват:

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

Инфекция

Фарингит (възпалено гърло)

Нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки)

Нисък брой бели кръвни клетки

Нисък хемоглобин (анемия)

Болка, зачервяване, оток или възпаление на устата

Загуба на апетит

Повръщане

Диария

Гадене

Кожен обрив

Лющене на кожата

Отклонения в кръвните изследвания, отчитащи намалена бъбречна функция

Умора (уморяемост)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

Инфекция на кръвта

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

Нисък брой тромбоцити

Алергична реакция

Загуба на телесни течности

Промяна на вкуса

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

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

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
Загуба на коса
Копривна треска
Загуба на бъбречна функция
Намалена бъбречна функция
Повишена телесна температура
Болка
Натрупване на течност в телесните тъкани, причиняващо оток
Болка в гръдния кош
Възпаление и разязвяване на лигавиците на храносмилателния тракт

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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

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

Разрушаване на червените кръвни клетки
Анафилактичен шок (тежка алергична реакция)
Възпалително заболяване на черния дроб
Зачервяване на кожата
Кожен обрив, който се появява навсякъде в облъчвана преди това област

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

Инфекции на кожата и меките тъкани
Синдром на Стивънс-Джонсън (вид тежка реакция на кожата и лигавиците, която може да бъде животозастрашаваща)
Токсична епидермална некролиза (вид тежка кожна реакция, която може да бъде животозастрашаваща)

Аутоимунно заболяване, което причинява обриви и мехури по кожата на краката, ръцете и корема
Възпаление на кожата, характеризиращо се с наличие на були (големи мехури), изпълнени с течност
Изтъняване на кожата, мехури, ерозии и белези по кожата
Зачервяване, болка и оток главно по долните крайници
Възпаление на кожата и подкожната мастна тъкан (псевдоцелулит)
Възпаление на кожата (дерматит)
Кожата става възпалена, сърбяща, зачервена, напукана и грапава
Силно сърбящи петна

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

Форма на диабет, дължаща се главно на заболяване на бъбреците

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

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

Ако се тревожите за някоя от нежеланите реакции, поговорете с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Пеметрексед Крка

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква никакви специални условия на съхранение.

Химичната и физичната стабилност при употреба на разтворени (реконституирани) и приготвени за инфузия разтвори на пеметрексед е била доказана за 24 часа при температура 2°C до 8°C (и 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде употребен веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба и то не трябва да бъде повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Пеметрексед Крка

- Активното вещество е пеметрексед.
Пеметрексед Крка 100 mg: Всеки флакон съдържа 100 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат (pemetrexed disodium hemipentahydrate)).
След разтваряне (реконституиране) разтворът съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

Пеметрексед Krka 500 mg: Всеки флакон съдържа 500 mg пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат (pemetrexed disodium hemipentahydrate)).

След разтваряне (реконституиране) разтворът съдържа 25 mg/ml пеметрексед.

- Другите съставки са манитол, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524). Вижте точка 2 „Пеметрексед Krka съдържа натрий“.

Как изглежда Пеметрексед Krka и какво съдържа опаковката

Пеметрексед Krka е прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат). Той е бяла до светложълта или жълтозелена лиофилизиран субстанция или прах.

Пеметрексед Krka се предлага в прозрачни стъклени флакони, съдържащи 100 mg или 500 mg пеметрексед. Всяка кутия съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tel/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA Ελλάς ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

România

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

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

Инструкции за употреба, работа и извърляне.

1. Използвайте асептична техника по време на разтваряне (реконституиране) и по-нататъшно разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
2. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Пеметрексед Krka. Всеки флакон от 100 mg съдържа излишък пеметрексед, за да се подпомогне доставянето на изискваното количество.
3. Пеметрексед Krka 100 mg:
Разтворете (реконституируйте) всеки флакон от 100 mg с 4,2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед.
Пеметрексед Krka 500 mg:
Разтворете (реконституируйте) всеки флакон от 500 mg с 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ 25 mg/ml пеметрексед.

Нежно разклатете всеки флакон, докато прахът се разтвори (реконституира) изцяло. Полученият разтвор е прозрачен и варира на цвят от безцветен до жълт или зеленожълт без това да повлиява негативно качеството на продукта. pH на разтвора е между 6,6 и 7,8. Необходимо е по-нататъшно разреждане.

4. Съответният обем на разтворения (реконституиран) пеметрексед трябва да бъде допълнително разреден до 100 ml с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), без консервант, и приложен като интравенозна инфузия над 10 минути.
5. Инфузионният разтвор на пеметрексед, приготвен по посочения по-горе начин, е съвместим 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.
6. Парентералните лекарствени продукти трябва визуално да бъдат проверени за чужди частици и промяна на цвета преди приложение. Ако се наблюдават чужди частици, не се прилага.
7. Разтворите на пеметрексед са само за еднократно приложение. Всяко неизползвано количество или остатък трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Препоръки за подготовка и приложение

Подобно на другите потенциално токсични противотуморни продукти, боравенето и подготовката на инфузионните разтвори пеметрексед трябва да става с внимание.

Препоръчителна е употребата на ръкавици. Ако разтвор на пеметрексед попадне върху кожата, незабавно и енергично измийте кожата със сапун и вода. Ако разтвор на пеметрексед попадне върху лигавици, измийте енергично 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, подобно с останалите агенти, не причиняващи мехури. *потреба.*