

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

Всеки флакон 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/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия с продължителност над 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза цисплатин е 75 mg/m² 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/m² телесна повърхност за приложение като интравенозна инфузия с продължителност над 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 от 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 В₁₂ (1000 микрограма). Следващите инжекции витамин В₁₂ може да се приложат в същия ден, в който е приложен пеметрексед.

Наблюдение

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/mm³, а тромбоцитите трябва да са $\geq 100\ 000$ клетки/mm³.

Креатининовият клирънс трябва да е ≥ 45 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 алкалната фосфатаза, 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.

Пациенти в старческа възраст

В клиничните проучвания няма данни, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани събития 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 бъбречни увреждания (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 чернодробни увреждания

Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT) или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Въпреки това няма 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

За предпазните мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на CIAMBRA, вижте точка 6.6.

CIAMBRA трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност над 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл. 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 абсолютният брой на неутрофилите (ANC) не се върне до ≥ 1500 клетки/mm³, 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 В₁₂ 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 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 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 аспирин (> 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 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 хемотерапевтични 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 от 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 имунодепресия 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 6 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 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 обрив като след облъчване 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. по същество „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 лекарства (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 имат тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), може потенциално да доведе до забавен клирънс на пеметрексед. Трябва да се внимава при комбиниране на тези лекарства с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

При пациенти с нормални бъбречни функции (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min) високите дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС като ибупрофен > 1600 mg/ден) и по-високите дози аспирин ($\geq 1,3$ g дневно) може да намалят елиминирането на пеметрексед и в резултат на това да повишат възникването на нежелани събития, дължащи се на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава при едновременно приложение на по-високи дози НСПВС или аспирин с пеметрексед на пациенти с нормални функции (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 аспирин 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 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 лекарствата, метаболитизиращи от CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2.

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения риск от тромботични събития при пациенти с рак често се използва 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 INR (Международно нормализирано съотношение, International Normalised Ratio), 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 фатален 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 фатален изход. Рискът се повишава при пациенти, които вече страдат от 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

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с пеметрексед. Пеметрексед може да има увреждащ генителен ефект. На полово зрелите мъже се препоръчва да не планират да стават бащи по време на лечението и 6 месеца след това. Препоръчва се използването на контрацептивни мерки или въздържание.

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 ясна 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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това се съобщава, че пеметрексед може да причини умора. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако това възникне.

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 събития включват синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени при > 5 % от 168 пациенти с мезотелиом, които са били рандомизирани за приложение на цисплатин и пеметрексед и 163 пациенти с мезотелиом, рандомизирани да получават самостоятелно цисплатин. И в двете рамена на лечение, пациентите, които преди не са подлагани на химиотерапия, получават добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия период на лечение.

Оценка на честотата: 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 (не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органични класове	Честота	Събитие*	Пеметрексед/ Цисплатин		Цисплатин	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на неутрофилите/гранулоцитите	56,0	23,2	13,5	3,1
		Намаляване на левкоцитите	53,0	14,9	16,6	0,6
		Намаляване на хемоглобина	26,2	4,2	10,4	0,0
		Намаляване на тромбоцитите	23,2	5,4	8,6	0,0
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Дехидратация	6,5	4,2	0,6	0,6
Нарушения на нервната	Много чести	Невропатия – сензорна	10,1	0,0	9,8	0,6

система	Чести	Нарушение на вкуса	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит	5,4	0,0	0,6	0,0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	16,7	3,6	8,0	0,0
		Повръщане	56,5	10,7	49,7	4,3
		Стоматит/фарингит	23,2	3,0	6,1	0,0
		Гадене	82,1	11,9	76,7	5,5
		Анорексия	20,2	1,2	14,1	0,6
		Констипация	11,9	0,6	7,4	0,6
	Чести	Диспепсия	5,4	0,6	0,6	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив	16,1	0,6	4,9	0,0
		Алопеция	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин	10,7	0,6	9,8	1,2
		Намален креатининов клирънс**	16,1	0,6	17,8	1,8
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	47,6	10,1	42,3	9,2

* Вижте ОКТ версия 2 на Националния институт по ракови заболявания за всяка степен на токсичност с изключение на термина „намален креатининов клирънс“

**Получен от термина „бъбречен/ генито-уринарни друг“.

*** Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) нарушенията на вкуса и алопецията трябва да се съобщават само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед и цисплатин, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват: бъбречна недостатъчност, инфекции, пирексия, фебрилна неутропения, повишени AST, ALT и GGT, уртикария и болка в гърдите.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $< 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват аритмия и моторна невропатия.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при $> 5\%$ от 265 пациенти, рандомизирани да получават пеметрексед като единично средство с добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ и 276 пациенти, рандомизирани да получават доцетаксел самостоятелно. Всички пациенти имат диагноза локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб и преди това им е приложена химиотерапия.

Системо- органи класове	Честота	Събитие*	Пеметрексед N = 265		Доцетаксел N = 276	
			Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на неутрофилите/ гранулоцитите	10,9	5,3	45,3	40,2
		Намаляване на левкоцитите	12,1	4,2	34,1	27,2
		Намаляване на хемоглобина	19,2	4,2	22,1	4,3
	Чести	Намаляване на тромбоцитите	8,3	1,9	1,1	0,4
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Диария	12,8	0,4	24,3	2,5
		Повръщане	16,2	1,5	12,0	1,1
		Стоматит/ фарингит	14,7	1,1	17,4	1,1
		Гадене	30,9	2,6	16,7	1,8
		Анорексия	21,9	1,9	23,9	2,5
	Чести	Констипация	5,7	0,0	4,0	0,0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишение на SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Повишение на SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много	Обрив/ десквамация	14,0	0,0	6,2	0,0
	Чести	Сърбеж	6,8	0,4	1,8	0,0
		Алопеция	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много	Умора	34,0	5,3	35,9	5,4
	Чести	Висока температура	8,3	0,0	7,6	0,0

*Вижте ОКТ версия 2 на Националния институт по ракови заболявания за всяка степен на токсичност.

**Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) алопецията трябва да се съобщава само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват: инфекция без неутропения,

фебрилна неутропения, алергична реакция/свръхчувствителност, повишен креатинин, моторна невропатия, сензорна невропатия, многоформена еритема и коремна болка.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при < 1% от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включват надкамерни аритмии.

Клинично значимите лабораторни токсичности от степен 3 и степен 4 между интегрираните резултати от три проучвания от фаза 2 на пеметрексед като самостоятелно средство (n = 164) и гореописаното проучване от фаза 3 на пеметрексед като самостоятелно средство са сходни, с изключение на неутропенията (съответно 12,8 % в сравнение с 5,3 %) и повишението на аланин аминотрансферазата (съответно 15,2 % в сравнение с 1,9 %). Тези разлики вероятно се дължат на разлики в популацията пациенти, тъй като проучванията от фаза 2 включват както пациенти, които не са подлагани на химиотерапия, така и по-рано лекувани с високи дози пациенти с рак на гърдата, при които има предварително съществуващи чернодробни метастази и/или отклонения в резултатите от чернодробните изследвания при изходно ниво.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, за които се счита, че е възможно да са свързани с проучваното лекарство, съобщени при > 5% от 839 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), рандомизирани за приложение на цисплатин и пеметрексед, и 830 пациенти с НДРБД, рандомизирани за приложение на цисплатин и гемцитабин. При всички пациенти проучваната терапия се прилага като начално лечение за локално авансирал или метастатичен НДРБД, като пациентите в двете групи приемат добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия период на лечение.

Системо-органични класове	Честота	Събитие**	Пеметрексед/ цисплатин (N = 839)		Гемцитабин/ цисплатин (N = 830)	
			Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на хемоглобина	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Намаляване на неутрофилите/ гранулоцитите	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Намаляване на левкоцитите	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Намаляване на тромбоцитите	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Нарушения на нервната система	Чести	Невропатия – сензорна	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Нарушение на вкуса	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Повръщане	39,7	6,1	35,5	6,1
		Анорексия	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Констипация	21,0	0,8	19,5	0,4

		Стоматит/фар	13,5	0,8	12,4	0,1
		Диария без колостомия	12,4	1,3	12,8	1,6
	Чести	Диспепсия/стомашни киселини	5,2	0,1	5,9	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алопеция	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Чести	Обрив/десквамация	6,6	0,1	8,0	0,5
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	42,7	6,7	44,9	4,9

* Р-стойности <0,05 за сравнението между пеметрексед/цисплатин и гемцитабин/цисплатин с използване на точния тест на Fisher.

** Вижте ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) за всяка степен на токсичност.

*** Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) нарушенията на вкуса и алопецията трябва да се съобщават само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед и цисплатин, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимата токсичност, съобщена при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включва: Повишаване на AST, повишаване на ALT, инфекция, фебрилна неутропения, бъбречна недостатъчност, пирексия, дехидратация, конюнктивит и намаляване на креатининов клирънс. Клинично значимата токсичност, съобщена при $< 1\%$ от пациентите, разпределени на случаен принцип за приложение на цисплатин и пеметрексед, включва: повишаване на GGT, болка в гърдите, аритмия и моторна невропатия.

Клинично значимите токсичности във връзка с пола са сходни на тези в общата популация при пациенти, получаващи пеметрексед в допълнение към цисплатин.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, за които се счита, че е възможно да са свързани с проучваното лекарство, съобщени при $> 5\%$ от 800 пациенти, рандомизирани да получават пеметрексед самостоятелно, и 402 пациенти, разпределени на случаен принцип за приложение на плацебо, в проучване на поддържащото лечение пеметрексед като единично средство (JMEN: N= 663) и проучване с продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед (PARAMOUNT: N=539). Всички пациенти са с диагностицирани с НДРБД стадий IIIB или IV и им е била приложена предшестваща химиотерапия на основата на платина. Пациентите в двете рамена на проучването приемат добавки от фолиева киселина и витамин B₁₂ през целия период на лечение.

Системо- органи класове	Честота*	Събитие**	Пеметрексед*** (N =800)		Плацебо*** (N =402)	
			Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на хемоглобина	18,0	4,5	5,2	0,5
	Чести	Намаляване на левкоцитите	5,8	1,9	0,7	0,2
		Намаляване на неутрофилите	8,4	4,4	0,2	0,0
Нарушения на нервната система	Чести	Невропатия – сензорна	7,4	0,6	5,0	0,2
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Гадене	17,3	0,8	4,0	0,2
		Анорексия	12,8	1,1	3,2	0,0
	Чести	Повръщане	8,4	0,3	1,5	0,0
		Мукозит/ Стоматит	6,8	0,8	1,7	0,0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишение на ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Повишение на AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/ десквамация	8,1	0,1	3,7	0,0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	24,1	5,3	10,9	0,7
	Чести	Болка	7,6	0,9	4,5	0,0
		Оток	5,6	0,0	1,5	0,0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречни нарушения****	7,6	0,9	1,7	0,0

Съкращения: ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; CTC/AE = Общоприети терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Event); NCI = Национален институт по ракови заболявания (National Cancer Institute); SGOT = серумна глутамат оксалацетат аминотрансфераза; SGPT = серумна глутамат пируват аминотрансфераза.

* Определяне на термините за честота: Много чести – $\geq 10\%$, чести – $> 5\%$ и $< 10\%$. За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед, е използвана гранична стойност от 5%.

** Вижте критериите СТСАЕ на NCI (версия 3.0; NCI 2003) за всяка степен на токсичност.

Показаните честоти на съобщаване са съгласно версия 3.0 на СТСАЕ.

*** Общата таблица на нежеланите реакции комбинира резултатите от проучването JMEN на поддържащо лечение с пеметрексед (N=663) и от проучване PARAMOUNT с продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед (N=539).

**** Комбинираният термин включва повишен креатинин в серума/кръвта, намалена скорост на гломерулна филтрация, бъбречна недостатъчност и други бъбречни/генитоуринарни събития.

Клинично значимата токсичност от всички степени съгласно ОКТ, съобщена при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включва: фебрилна неутропения, инфекция, намаляване на тромбоцитите, диария, констипация, алоpecia, пруритус/сърбеж, висока температура (при липса на неутропения), заболяване на очната повърхност (включително конюнктивит), повишена лакримация сълзене, замайване и моторна невропатия.

Клинично значимата токсичност съгласно ОКТ, съобщена при $< 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включва алергична реакция/свръхчувствителност, еритема мултиформе, надкамерна аритмия и белодробен емболизъм.

Оценена е безопасността за пациентите, които са рандомизирани да получават пеметрексед (N=800). Честотата на нежелани лекарствени реакции е оценена при пациентите, на които са приложени ≤ 6 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед, (N=519) и е сравнена с тази при пациенти, на които са приложени > 6 цикъла пеметрексед (N=281). При по-продължителна експозиция е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции (от всички степени). Значимо увеличаване на честотата на неутропения от степен 3/4, която е възможно да е свързана с проучваното лекарство, се наблюдава при по-дълга експозиция на пеметрексед (≤ 6 цикъла: 3,3%, > 6 цикъла: 6,4%: $p=0,046$). При по-продължителна експозиция не са наблюдавани статистически значими разлики при никоя от другите отделни нежелани реакции от степен 3/4/5.

По време на клиничните проучвания с пеметрексед, обикновено при приложение в комбинация с друго цитотоксично средство, нечесто се съобщават сериозни сърдечносъдови и мозъчно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, ангина пекторис, мозъчно-съдов инцидент, преходен исхемичен пристъп. Повечето пациенти, при които се наблюдават тези събития, имат анамнеза за сърдечносъдови рискови фактори.

По време на клинични проучвания с пеметрексед са съобщени редки случаи на потенциално сериозен хепатит.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед нечесто се съобщава панцитопения.

При пациенти, лекувани с пеметрексед в клинични изпитвания, нечесто се съобщават случаи на колит (включително кървене от червата и ректума, понякога фатални, чревна перфорация, чревна некроза и тифлит).

При пациенти, лекувани с пеметрексед в клинични изпитвания, нечесто се съобщават случаи на интерстициален пневмонит с дихателна недостатъчност, понякога фатални.

При пациенти, лекувани с пеметрексед, нечесто се съобщават случаи на оток.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед нечесто се съобщава езофагит/радиационен езофагит.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед често се съобщава сепсис, понякога фатален.

По време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пеметрексед, са съобщени следните нежелани реакции:

Хиперпигментация е съобщена често.

При самостоятелно приложение на пеметрексед или при приложение на пеметрексед в комбинация с други химиотерапевтични средства нечесто се съобщават случаи на остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4). В постмаркетинговия период нефрогенен безвкусен диабет и бъбречна тубулна некроза се съобщават с неизвестна честота.

При пациенти, лекувани с лъчетерапия преди, по време на или след терапия с пеметрексед, нечесто се съобщават случаи на радиационен пневмонит (вж. точка 4.4).

При пациенти, които по-рано са били подложени на лъчетерапия, се съобщават редки случаи на обрив като след облъчване (вж. точка 4.4).

Съобщени са нечести случаи на периферна исхемия, която понякога води до некроза на крайниците.

Съобщени са редки случаи на булозни състояния, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, които в някои случаи са фатални.

При пациенти, лекувани с пеметрексед, рядко се съобщава имуномедирана хемолитична анемия.

Случаи на анафилактичен шок са съобщени рядко.

Еритематозен оток предимно на долните крайници е съобщен с неизвестна честота. Инфекциозни и неинфекциозни нарушения на дермата, хиподермата и/или подкожната тъкан са съобщени с неизвестна честота (например, остър бактериален дермо-хиподермит, псевдоцелулит, дерматит).

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 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 фолинат/фолинова киселина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичен агент, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA04

CIAMBRA (пеметрексед) е мултитаргетен противотуморен антифолатен агент, който проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолатно-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 синтаза. 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 повишен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на лекарството в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHACIS, 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 започва да се прилагат добавки от нискодозна 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 проучваното лекарство (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, приемащи добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия курс на проучваната терапия (приемащи добавки през целия период). Резултатите от тези анализи на ефикасността 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 илекувани 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 (подложена на лечение популация n = 283), и 7,9 месеца при пациенти, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на въздействието 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, при които е определено, че има отговор)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Степен на отговор (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
<input type="checkbox"/> Стабилно заболяване (%)	45,8	46,4

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ITT = популация, подложена на лечение (intent to treat); n = общ размер на популацията.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (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) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), на които не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед в допълнение към цисплатин (подложена на лечение [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 коефициент на риска 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ на ефикасността се основава на ITT популацията. Анализите за чувствителност на главните крайни точки за ефикасност също са оценени въз основа на отговарящата на протокола (PQ) популация. Анализите на ефикасността, използващи PQ популацията, са съвместими с анализите за ITT популацията и подкрепят неинфериорността на А + Ц (AC) 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 риска 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 въздействието на хистологията на НДРБД върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта съгласно хистологията – вижте таблицата по-долу.

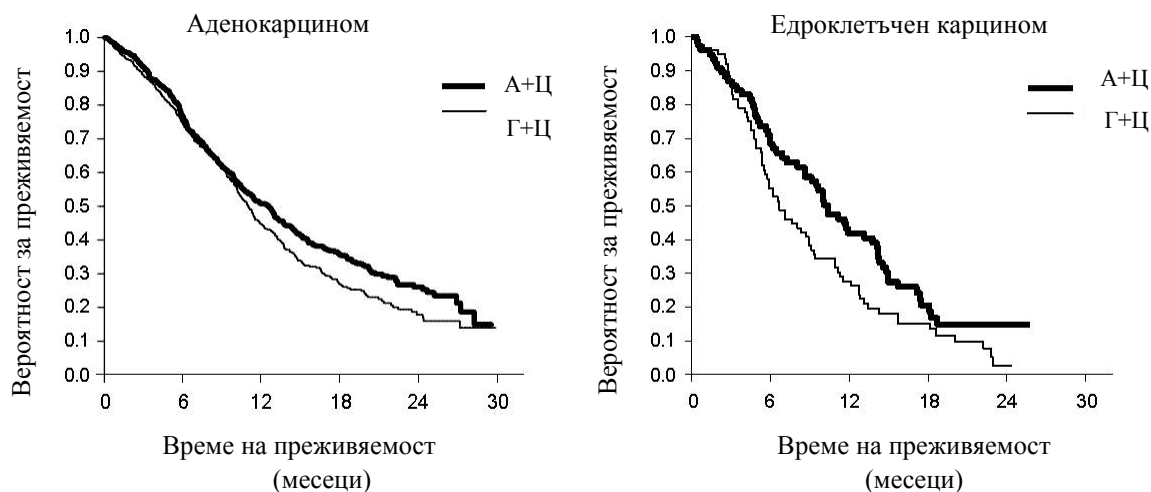
Ефикасност на пеметрексед + цисплатин в сравнение с гемцитабин + цисплатин като лечение от първа линия при недребноклетъчен рак на белия дроб – ITT популация и хистологични подгрупи.

ITT популация и хистологични подгрупи	Медиана на обща преживяемост в месеци (95% CI)				Коригиран коефициент на риска (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
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; ITT = популация, подложена на лечение; N = общ размер на популацията.

Статистически значима стойност за не по-малка ефективност, като целият доверителен интервал за HR е много под границата за допустима граница за не по-малка ефективността 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) недребноклетъчен рак на белия дроб (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.

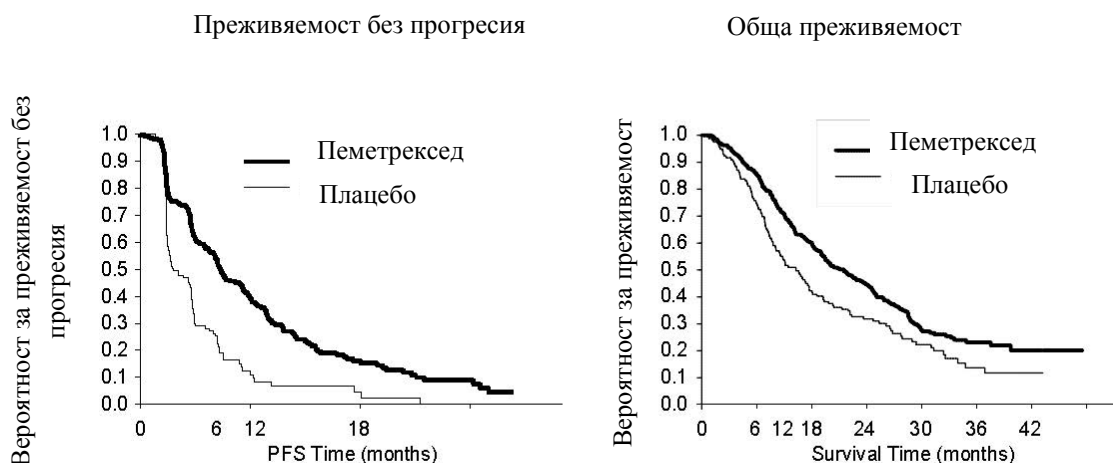
Проучването постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо (n = 581, популация, включена в независимия преглед; медиана от съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риска = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, p < 0,00001). 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 риска = 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 риска = 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 риска = 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 риска = 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:



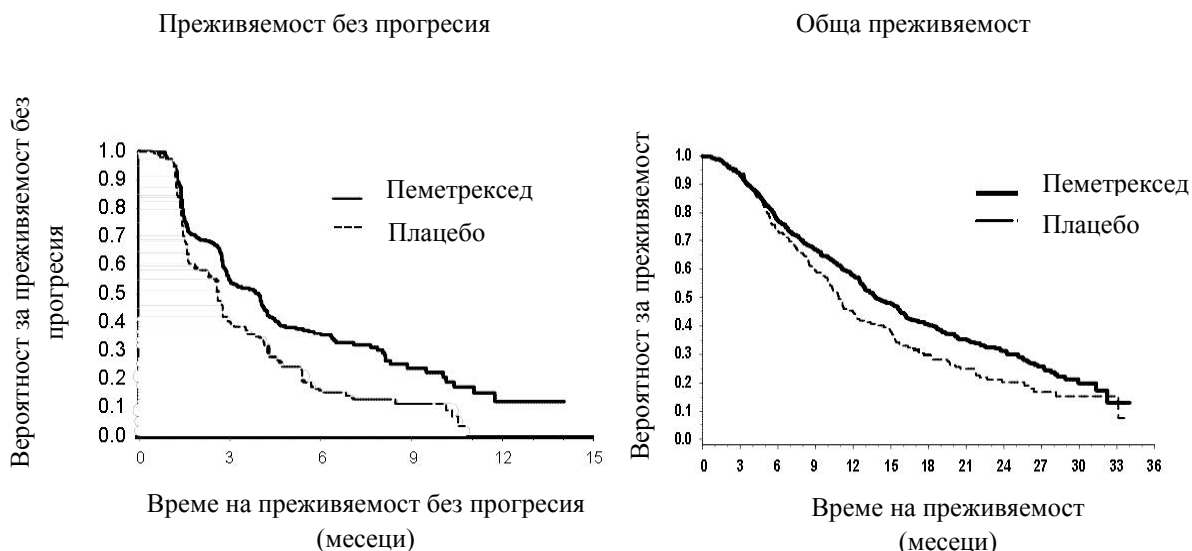
PARAMOUNT

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 с пеметрексед, да имат време на преживяемост без прогресия от началото на поддържащото лечение с 2,7 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 от 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, средната PFS, оценената от изследователя, е 6,9 месеца за в рамките с пеметрексед и 5,6 месеца за в рамките с плацебо (коефициент на риска = 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 риска = 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 спрямо 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 пеметрексед във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешените показания (вж. точка 4.2).

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 над 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние от 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 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min и елиминационният полуживот от плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормални бъбречни функции (креатининов клирънс 90 ml/min). Вариабилността в клирънса между пациентите е умерена, в размер на 19,3%. Общата системна експозиция и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед е последователна в рамките на многократни цикли на лечение.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременно приложение с 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 процент на 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 в тест *in vitro* за хромозомни аберации в клетки от яйчниците на китайски хамстери или в теста на Ames. Пеметрексед показва кластогенност в микронуклеарен тест *in vivo* 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.б.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разтворени (реконструирани) и инфузионни разтвори

Химична и физична стабилност на инфузионния разтвор на пеметрексед 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 при употреба 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

Неотворен флакон

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне/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 асептични техники при разтварянето 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 показаното количество.
3. Разтваряйте флаконите 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 пеметрексед 25 mg/ml. Внимателно разклатете флакона до пълно разтваряне на праха. Полученият разтвор е прозрачен и варира на цвят от безцветен до жълт или зелено-жълт, без това да повлиява негативно качеството на продукта. рН на разтворения продукт 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 над 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 частици и промяна на цвета преди употреба. Не прилагайте, ако се забелязват частици.
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/1/15/1055/001

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

Дата на първо разрешаване: 02 декември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIAMBRA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 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/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия с продължителност над 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза цисплатин е 75 mg/m² 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/m² телесна повърхност за приложение като интравенозна инфузия с продължителност над 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 от 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 В₁₂ (1000 микрограма). Следващите инжекции витамин В₁₂ може да се приложат в същия ден, в който е приложен пеметрексед.

Наблюдение

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 ≥ 45 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 алкалната фосфатаза, 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 $< 500/\text{mm}^3$ и най-ниска стойност на тромбоцитите $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$, независимо от най-ниската стойност на ANC	75 % от предишната доза (CIAMBRA и цисплатин)
Най-ниска стойност на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$ 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 \geq 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.

Пациенти в старческа възраст

В клиничните проучвания няма данни, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани събития 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 бъбречни увреждания (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 чернодробни увреждания

Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT) или общия билирубин и фармакокинетиката на пеметрексед. Въпреки това няма 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

За предпазните мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на CIAMBRA, вижте точка 6.6.

CIAMBRA трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност над 10 минути през първия ден от всеки 21-дневен цикъл. 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 абсолютният брой на неутрофилите (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 аспирин (> 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 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 хемотерапевтични 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 от 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 денирането 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 имунодепресия 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 6 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 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 обрив като след облъчване 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 лекарства (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 имат тубулна секреция (напр. пробенецид, пеницилин), може потенциално да доведе до забавен клирънс на пеметрексед.

Трябва да се внимава при комбиниране на тези лекарства с пеметрексед. Ако е необходимо, креатининовият клирънс трябва внимателно да се проследява.

При пациенти с нормални бъбречни функции (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min) високите дози нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС като ибупрофен > 1600 mg/ден) и по-високите дози аспирин ($\geq 1,3$ g дневно) може да намалят елиминирането на пеметрексед и в резултат на това да повишат възникването на нежелани събития, дължащи се на пеметрексед. Поради това трябва да се внимава при едновременно приложение на по-високи дози НСПВС или аспирин с пеметрексед на пациенти с нормални функции (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 аспирин 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 бъдат наблюдавани за токсичност, особено за миелосупресия и стомашно-чревна токсичност.

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

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични средства

Поради повишения риск от тромботични събития при пациенти с рак често се използва 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 INR (Международно нормализирано съотношение, International Normalised Ratio), 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 фатален изход (вж. точка 4.3). Не се препоръчва едновременното приложение на: живи атеноирирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска, при която едновременното приложение е противопоказано): риск от системно заболяване с възможен фатален изход. Рискът се повишава при пациенти, които вече страдат от 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

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с пеметрексед. Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. На полово зрелите мъже се препоръчва да не планират да стават бащи по време на лечението и 6 месеца след това. Препоръчва се използването на контрацептивни мерки или въздържание.

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 ясна 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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това се съобщава, че пеметрексед може да причини умора. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини, ако това възникне.

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 събития включват синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени при > 5 % от 168 пациенти с мезотелиом, които са били рандомизирани за приложение на цисплатин и пеметрексед и 163 пациенти с мезотелиом, рандомизирани да получават самостоятелно цисплатин. И в двете рамена на лечение, пациентите, които преди не са подлагани на химиотерапия, получават добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия период на лечение.

Оценка на честотата: 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 (не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органични класове	Честота	Събитие*	Пеметрексед/ цисплатин		Цисплатин	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)

Нарушения на кръвта и лимфната система	Много Чести	Намаляване на неутрофилите/ гранулоцитите	56,0	23,2	13,5	3,1
		Намаляване на левкоцитите	53,0	14,9	16,6	0,6
		Намаляване на хемоглобина	26,2	4,2	10,4	0,0
		Намаляване на тромбоцитите	23,2	5,4	8,6	0,0
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Дехидратация	6,5	4,2	0,6	0,6
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатия – сензорна	10,1	0,0	9,8	0,6
	Чести	Нарушение на вкуса	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит	5,4	0,0	0,6	0,0
Стомашно-чревни нарушения	Много Чести	Диария	16,7	3,6	8,0	0,0
		Повръщане	56,5	10,7	49,7	4,3
		Стоматит/ фарингит	23,2	3,0	6,1	0,0
		Гадене	82,1	11,9	76,7	5,5
		Анорексия	20,2	1,2	14,1	0,6
		Констипация	11,9	0,6	7,4	0,6
	Чести	Диспепсия	5,4	0,6	0,6	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много Чести	Обрив	16,1	0,6	4,9	0,0
		Алопеция	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много Чести	Повишен креатинин	10,7	0,6	9,8	1,2
		Намален креатининов клирънс**	16,1	0,6	17,8	1,8
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	47,6	10,1	42,3	9,2

* Вижте ОКТ версия 2 на Националния институт по ракови заболявания за всяка степен на токсичност с изключение на термина „намален креатининов клирънс“

**Получен от термина „бъбречен/ генито-уринарни друг“.

*** Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) нарушенията на вкуса и алопецията трябва да се съобщават само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед и цисплатин, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват: бъбречна недостатъчност, инфекции, пирексия, фебрилна неутропения, повишени AST, ALT и GGT, уртикария и болка в гърдите.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $< 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват аритмия и моторна невропатия.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при $> 5\%$ от 265 пациенти, рандомизирани да получават пеметрексед като единично средство с добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ и 276 пациенти, рандомизирани да получават доцетаксел самостоятелно. Всички пациенти имат диагноза локално авансирал или метастатичен недребно клетъчен рак на белия дроб и преди това им е приложена химиотерапия.

Системо-органични класове	Честота	Събитие*	Пеметрексед N = 265		Доцетаксел N = 276	
			Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много Чести	Намаляване на неутрофилите/гранулоцитите	10,9	5,3	45,3	40,2
		Намаляване на левкоцитите	12,1	4,2	34,1	27,2
		Намаляване на хемоглобина	19,2	4,2	22,1	4,3
	Чести	Намаляване на тромбоцитите	8,3	1,9	1,1	0,4
Стомашно-чревни нарушения	Много Чести	Диария	12,8	0,4	24,3	2,5
		Повръщане	16,2	1,5	12,0	1,1
		Стоматит/фарингит	14,7	1,1	17,4	1,1
		Гадене	30,9	2,6	16,7	1,8
		Анорексия	21,9	1,9	23,9	2,5
	Чести	Констипация	5,7	0,0	4,0	0,0

Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишение на SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Повишение на SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много Чести	Обрив/ десквамация	14,0	0,0	6,2	0,0
	Чести	Сърбеж	6,8	0,4	1,8	0,0
		Алопеция	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много Чести	Умора	34,0	5,3	35,9	5,4
	Чести	Висока температура	8,3	0,0	7,6	0,0

*Вижте ОКТ версия 2 на Националния институт по ракови заболявания за всяка степен на токсичност.

**Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) алопецията трябва да се съобщава само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включват: инфекция без неутропения, фебрилна неутропения, алергична реакция/свръхчувствителност, повишен креатинин, моторна невропатия, сензорна невропатия, многоформена еритема и коремна болка.

Клинично значимите токсичности съгласно ОКТ, съобщени при $< 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включват надкамерни аритмии.

Клинично значимите лабораторни токсичности от степен 3 и степен 4 между интегрираните резултати от три проучвания от фаза 2 на пеметрексед като самостоятелно средство (n = 164) и гореописаното проучване от фаза 3 на пеметрексед като самостоятелно средство са сходни, с изключение на неутропенията (съответно 12,8 % в сравнение с 5,3 %) и повишението на аланин аминотрансферазата (съответно 15,2 % в сравнение с 1,9 %). Тези разлики вероятно се дължат на разлики в популацията пациенти, тъй като проучванията от фаза 2 включват както пациенти, които не са подлагани на химиотерапия, така и по-рано лекувани с високи дози пациенти с рак на гърдата, при които има предварително съществуващи чернодробни метастази и/или отклонения в резултатите от чернодробните изследвания при изходно ниво.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, за които се счита, че е възможно да са свързани с проучваното лекарство, съобщени при $> 5\%$ от 839 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), рандомизирани за приложение на цисплатин и пеметрексед, и 830 пациенти с НДРБД, рандомизирани за приложение на цисплатин и гемцитабин. При всички пациенти проучваната терапия се прилага като начално лечение за локално авансирал или метастатичен НДРБД, като пациентите в двете групи приемат добавки от фолиева киселина и витамин В₁₂ през целия период на лечение.

Системо-органични класове	Честота	Събитие**	Пеметрексед/ цисплатин (N = 839)		Гемцитабин/ цисплатин (N = 830)	
			Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степени на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)

Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на хемоглобина	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Намаляване на неутрофилите/гранулоцитите	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Намаляване на левкоцитите	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Намаляване на тромбоцитите	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Нарушения на нервната система	Чести	Невропатия – сензорна	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Нарушение на вкуса	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Повръщане	39,7	6,1	35,5	6,1
		Анорексия	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Констипация	21,0	0,8	19,5	0,4
		Стоматит/фарингит	13,5	0,8	12,4	0,1
		Диария без колостомия	12,4	1,3	12,8	1,6
	Чести	Диспепсия/стомашни киселини	5,2	0,1	5,9	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алопеция	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Чести	Обрив/десквамация	6,6	0,1	8,0	0,5
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	42,7	6,7	44,9	4,9

* Р-стойности <0,05 за сравнението между пеметрексед/цисплатин и гемцитабин/цисплатин с използване на точния тест на Fisher.

** Вижте ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) за всяка степен на токсичност.

*** Съгласно ОКТ на Националния институт по ракови заболявания (v2.0; NCI 1998) нарушенията на вкуса и алопецията трябва да се съобщават само като степен 1 или 2.

За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед и цисплатин, е използвана гранична стойност от 5%.

Клинично значимата токсичност, съобщена при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед, включва: Повишаване на AST, повишаване на ALT, инфекция, фебрилна неутропения, бъбречна недостатъчност, пирексия, дехидратация, конюнктивит и намаляване на креатининов клирънс. Клинично значимата токсичност, съобщена при $< 1\%$ от пациентите, разпределени на случаен принцип за приложение на цисплатин и пеметрексед, включва: повишаване на GGT, болка в гърдите, аритмия и моторна невропатия.

Клинично значимите токсичности във връзка с пола са сходни на тези в общата популация при пациенти, получаващи пеметрексед в допълнение към цисплатин.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, за които се счита, че е възможно да са свързани с проучваното лекарство, съобщени при $> 5\%$ от 800 пациенти, рандомизирани да получават пеметрексед самостоятелно, и 402 пациенти, разпределени на случаен принцип за приложение на плацебо, в проучване на поддържащото лечение пеметрексед като единично средство (JMEN: N= 663) и проучване с продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед (PARAMOUNT: N=539). Всички пациенти са с диагностицирани с НДРБД стадий IIIB или IV и им е била приложена предшестваща химиотерапия на основата на платина. Пациентите в двете рамена на проучването приемат добавки от фолиева киселина и витамин B₁₂ през целия период на лечение.

Системо- органи класове	Честота*	Събитие**	Пеметрексед*** (N =800)		Плацебо*** (N =402)	
			Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)	Всички степенни на токсичност (%)	Степен 3 – 4 токсичност (%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намаляване на хемоглобина	18,0	4,5	5,2	0,5
	Чести	Намаляване на левкоцитите	5,8	1,9	0,7	0,2
		Намаляване на неутрофилите	8,4	4,4	0,2	0,0
Нарушения на нервната система	Чести	Невропатия – сензорна	7,4	0,6	5,0	0,2
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Гадене	17,3	0,8	4,0	0,2
		Анорексия	12,8	1,1	3,2	0,0
	Чести	Повръщане	8,4	0,3	1,5	0,0
		Мукозит/ Стоматит	6,8	0,8	1,7	0,0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишение на ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0

		Повишение на AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/ десквамация	8,1	0,1	3,7	0,0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	24,1	5,3	10,9	0,7
	Чести	Болка	7,6	0,9	4,5	0,0
		Оток	5,6	0,0	1,5	0,0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречни нарушения****	7,6	0,9	1,7	0,0

Съкращения: ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; CTCAE = Общоприети терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Event); NCI = Национален институт по ракови заболявания (National Cancer Institute); SGOT = серумна глутамат оксалацетат аминотрансфераза; SGPT = серумна глутамат пируват аминотрансфераза.

* Определяне на термините за честота: Много чести – $\geq 10\%$, чести – $> 5\%$ и $< 10\%$. За включване в тази таблица на всички събития, за които докладващият счита, че е възможно да са свързани с пеметрексед, е използвана гранична стойност от 5%.

** Вижте критериите CTCAE на NCI (версия 3.0; NCI 2003) за всяка степен на токсичност.

Показаните честоти на съобщаване са съгласно версия 3.0 на CTCAE.

*** Общата таблица на нежеланите реакции комбинира резултатите от проучването JMEN на поддържащо лечение с пеметрексед (N=663) и от проучване PARAMOUNT с продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед (N=539).

**** Комбинираният термин включва повишен креатинин в серума/кръвта, намалена скорост на гломерулна филтрация, бъбречна недостатъчност и други бъбречни/генитоуринарни събития.

Клинично значимата токсичност от всички степени съгласно ОКТ, съобщена при $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включва: фебрилна неутропения, инфекция, намаляване на тромбоцитите, диария, констипация, алоpecia, пруритус/сърбеж, висока температура (при липса на неутропения), заболяване на очната повърхност (включително конюнктивит), повишена лакримация сълзене, замайване и моторна невропатия.

Клинично значимата токсичност съгласно ОКТ, съобщена при $< 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед, включва алергична реакция/свръхчувствителност, еритема мултиформе, надкамерна аритмия и белодробен емболизъм.

Оценена е безопасността за пациентите, които са рандомизирани да получават пеметрексед (N=800). Честотата на нежелани лекарствени реакции е оценена при пациентите, на които са приложени ≤ 6 цикъла поддържащо лечение с пеметрексед, (N=519) и е сравнена с тази при пациенти, на които са приложени > 6 цикъла пеметрексед (N=281). При по-продължителна експозиция е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции (от всички степени). Значимо увеличаване на честотата на неутропения от степен 3/4, която е възможно да е свързана с проучваното лекарство, се наблюдава при по-дълга експозиция на пеметрексед (≤ 6 цикъла: 3,3%, > 6 цикъла: 6,4%: $p=0,046$). При по-продължителна експозиция не са наблюдавани статистически значими разлики при никоя от другите отделни нежелани реакции от степен 3/4/5.

По време на клиничните проучвания с пеметрексед, обикновено при приложение в комбинация с друго цитотоксично средство, нечесто се съобщават сериозни сърдечносъдови и мозъчно-

съдови събития, включително миокарден инфаркт, ангина пекторис, мозъчно-съдов инцидент, преходен исхемичен пристъп. Повечето пациенти, при които се наблюдават тези събития, имат анамнеза за сърдечносъдови рискови фактори.

По време на клинични проучвания с пеметрексед са съобщени редки случаи на потенциално сериозен хепатит.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед нечесто се съобщава панцитопения.

При пациенти, лекувани с пеметрексед в клинични изпитвания, нечесто се съобщават случаи на колит (включително кървене от червата и ректума, понякога фатални, чревна перфорация, чревна некроза и тифлит).

При пациенти, лекувани с пеметрексед в клинични изпитвания, нечесто се съобщават случаи на интерстициален пневмонит с дихателна недостатъчност, понякога фатални.

При пациенти, лекувани с пеметрексед, нечесто се съобщават случаи на оток.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед нечесто се съобщава езофагит/радиационен езофагит.

По време на клинични изпитвания с пеметрексед често се съобщава сепсис, понякога фатален.

По време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пеметрексед, са съобщени следните нежелани реакции:

Хиперпигментация е съобщена често.

При самостоятелно приложение на пеметрексед или при приложение на пеметрексед в комбинация с други химиотерапевтични средства нечесто се съобщават случаи на остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4). В постмаркетинговия период нефрогенен безвкусен диабет и бъбречна тубулна некроза се съобщават с неизвестна честота.

При пациенти, лекувани с лъчетерапия преди, по време на или след терапия с пеметрексед, нечесто се съобщават случаи на радиационен пневмонит (вж. точка 4.4).

При пациенти, които по-рано са били подложени на лъчетерапия, се съобщават редки случаи на обрив като след облъчване (вж. точка 4.4).

Съобщени са нечести случаи на периферна исхемия, която понякога води до некроза на крайниците.

Съобщени са редки случаи на булозни състояния, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, които в някои случаи са фатални.

При пациенти, лекувани с пеметрексед, рядко се съобщава имуномедирана хемолитична анемия.

Случаи на анафилактичен шок са съобщени рядко.

Еритематозен оток предимно на долните крайници е съобщен с неизвестна честота. Инфекциозни и неинфекциозни нарушения на дермата, хиподермата и/или подкожната тъкан са съобщени с неизвестна честота (например, остър бактериален дермо-хиподермит, псевдоцелулит, дерматит).

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 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: Антинеопластичен агент, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA04

СИАМБРА (пеметрексед) е мултитаргетен противотуморен антифолатен агент, който проявява действието си чрез разрушаване на ключовите фолатно-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 повишен вътреклетъчен полуживот, което води до удължено действие на лекарството в злокачествените клетки.

Клинична ефикасност

Мезотелиом

EMPHACIS, 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 започва да се прилагат добавки от 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 проучваното лекарство (рандомизирани и лекувани). Извършен е подгрупов анализ на пациентите, приемащи добавки от фолиева киселина и

витамин В₁₂ през целия курс на проучваната терапия (приемащи добавки през целия период). Резултатите от тези анализи на ефикасността 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:

Многоцентрично, рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на пеметрексед в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваша химиотерапия показва средна преживяемостта от 8,3 месеца при пациенти, лекувани с

пеметрексед (подложена на лечение популация n = 283), и 7,9 месеца при пациенти, лекувани с доцетаксел (ITT n = 288). Предшестващата химиотерапия не включва пеметрексед. Анализ на въздействието 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, при които е определено, че има отговор)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Степен на отговор (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
<input type="checkbox"/> Стабилно заболяване (%)	45,8	46,4

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; ITT = популация, подложена на лечение (intent to treat); n = общ размер на популацията.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (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) недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), на които не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед в допълнение към цисплатин (подложена на лечение [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 коефициент на риска 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Всички пациенти, включени в това проучване, имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG.

Първичният анализ на ефикасността се основава на ITT популацията. Анализите за чувствителност на главните крайни точки за ефикасност също са оценени въз основа на отговарящата на протокола (PQ) популация. Анализите на ефикасността, използващи PQ популацията, са съвместими с анализите за ITT популацията и подкрепят неинфериорността на А + Ц (AC) 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 риска 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 въздействието на хистологията на НДРБД върху общата преживяемост показва клинично значими разлики в преживяемостта съгласно хистологията – вижте таблицата по-долу.

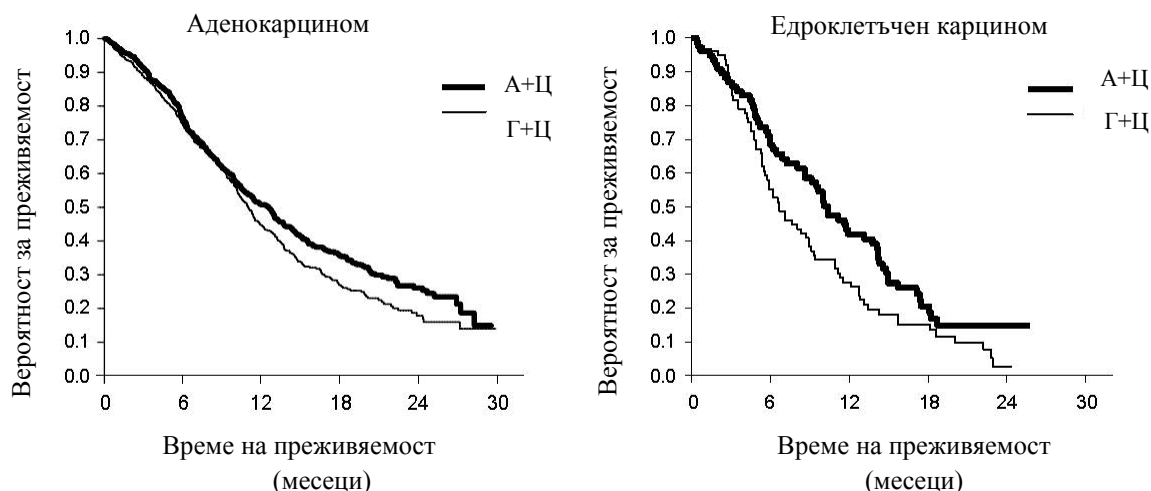
Ефикасност на пеметрексед + цисплатин в сравнение с гемцитабин + цисплатин като лечение от първа линия при недребноклетъчен рак на белия дроб – ИТТ популация и хистологични подгрупи.

ИТТ популация и хистологични подгрупи	Медиана на обща преживяемост в месеци (95% CI)				Коригиран коефициент на риска (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
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; ИТТ = популация, подложена на лечение; N = общ размер на популацията.

Статистически значима стойност за не по-малка ефективност, като целият доверителен интервал за HR е много под границата за допустима граница за не по-малка ефективността 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) недребноклетъчен рак на белия дроб (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.

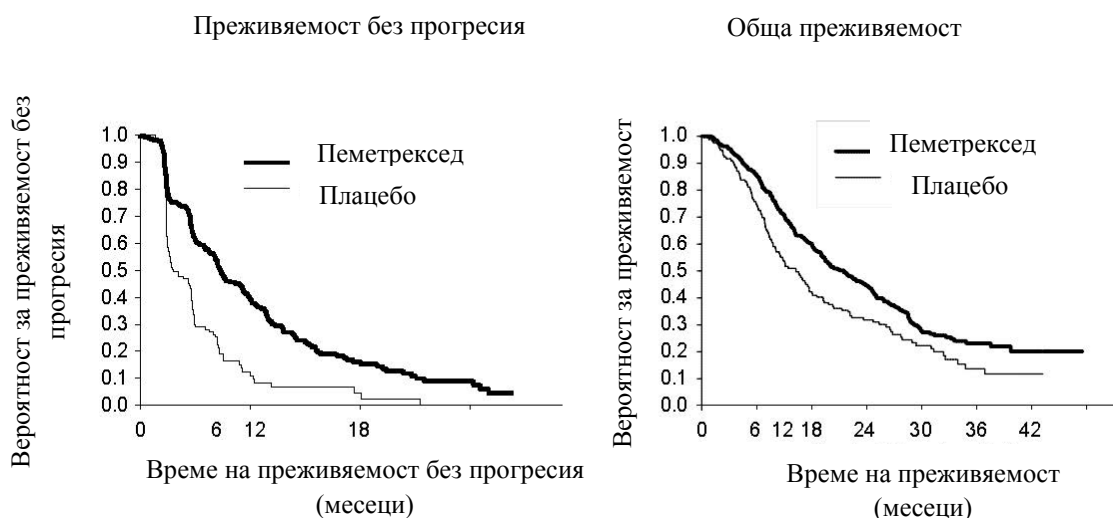
Проучването постига първичната крайна точка и показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо ($n = 581$, популация, включена в независимия преглед; медиана от съответно 4,0 месеца и 2,0 месеца) (коефициент на риска = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). 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 риска = 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 риска = 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 риска = 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 риска = 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

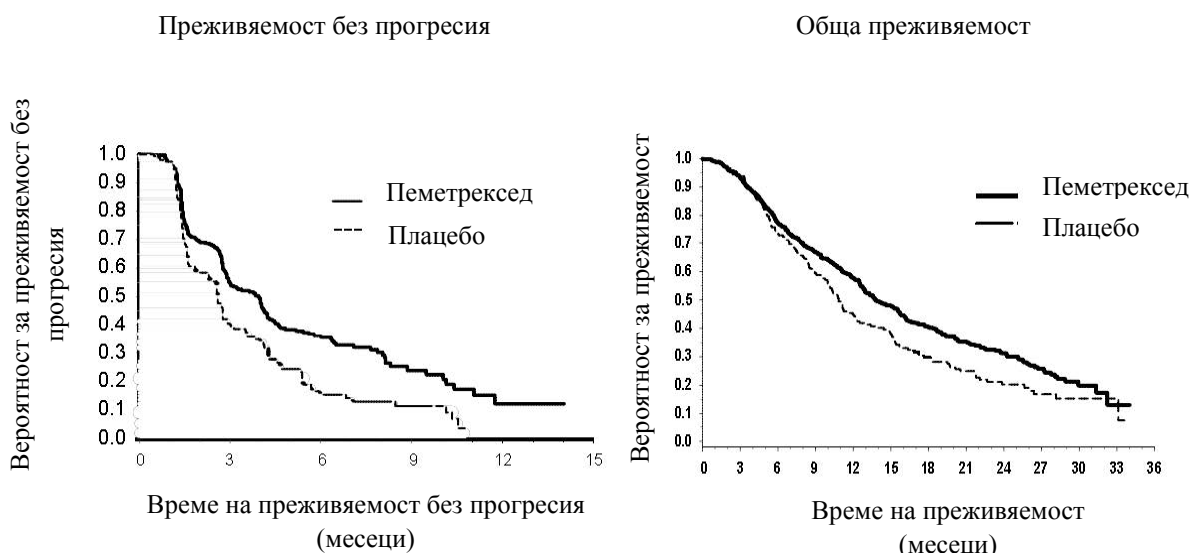
Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване (PARAMOUNT), което сравнява ефикасността и безопасността при продължаване на поддържащото лечение с пеметрексед в допълнение към BSC (n = 359) с тези на плацебо в допълнение към BSC (n = 180) при пациенти с локално авансирал (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. Средното време 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 рамото с пеметрексед в сравнение с рамото с плацебо (n = 472, популация, включена в независимия преглед; медиана от съответно 3,9 месеца и 2,6 месеца) (коefficient 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, средната PFS, оценената от изследователя, е 6,9 месеца за рамото с пеметрексед и 5,6 месеца за рамото с плацебо (коefficient на риска = 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 риска = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Към момента на този последен анализ на преживяемостта 28,7% от пациентите на

пеметрекседса 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 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 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 спрямо 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 пеметрексед във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешените показания (вж. точка 4.2).

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 над 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние от 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 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8 ml/min и елиминационният полуживот от плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормални бъбречни функции (креатининов клирънс 90 ml/min).

Вариабилността в клирънса между пациентите е умерена, в размер на 19,3%. Общата системна експозиция и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално на дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед е последователна в рамките на многократни цикли на лечение.

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед не се повлияват от едновременно приложения 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 процент на 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 в тест *in vitro* за хромозомни аберации в клетки от яйчниците на китайски хамстери или в теста на Ames. Пеметрексед показва кластогенност в микронуклеарен тест *in vivo* 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.б.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разтворени (реконструирани) и инфузионни разтвори

Химична и физична стабилност на инфузионния разтвор на пеметрексед 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 при употреба 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 разтваряне/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 асептични техники при разтварянето 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 показаното количество.
3. Разтваряйте флаконите от 500 mg с 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) 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 варира на цвят от безцветен до жълт или зелено-жълт, без това да повлиява негативно качеството на продукта. рН на разтворения продукт 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 над 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 частици и промяна на цвета преди употреба. Не прилагайте, ако се забелязват частици.
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.

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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)**

ПУР 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

ДАННИ, 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)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съставки: 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

Само за еднократна употреба.
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.
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: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

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

ДАННИ, 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)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съставки: 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

Само за еднократна употреба.
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.
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: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

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, на 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 приемате CIAMBRA. 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 приемате 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 приемате и цисплатин, Вашият лекар ще се увери, че сте хидратирани правилно и сте получили подходящо лечение за предпазване от 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

Няма съответноприложение на CIAMBRA в педиатрична популация.

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 другилекарства, 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 приема на CIAMBRA по време на бременност. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с CIAMBRA.

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 6 месеца след лечение с CIAMBRA и поради това те трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с CIAMBRA и до 6 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. Можете да потърсите съвет за съхранение на сперма преди започване на лечението.

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, тоест 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 възрастни.

3. Как да използвате CIAMBRA

Дозата на CIAMBRA е 500 милиграма за всеки квадратен метър телесна повърхност. За да се изчисли телесната повърхност 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 с 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 милиграма 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 за прием през устата фолиева киселина (витамин) или мултивитамин, съдържащ фолиева киселина (от 350 до 1000 микрограма), за перорално приложение, които трябва да приемате 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 Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза).
- Ако чувствате умора, слабост, 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 нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

Нисък брой бели кръвни клетки

Ниско ниво на хемоглобин (анемия)

Нисък брой тромбоцити

Диария

Повръщане

Болка, зачервяване, подуване или възпаления (язви) в устатата

Гадене

Загуба на апетит

Умора (отпадналост)

Кожен обрив

Косопад

Запек

Загуба на чувствителност

Бъбреци: отклонения в кръвните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

Алергична реакция: кожен обрив/усещане за парене или боцкане

Инфекция, включително сепсис

Висока температура

Обезводняване

Бъбречна недостатъчност

Дразнене на кожата и сърбеж

Болка в гърдите

Мускулна слабост

Конюнктивит (възпаление на очи)

Стомашен дискомфорт

Болка в корема
Промяна на вкуса
Черен дроб: отклонения в кръвните изследвания
Сълзене на очите
Повишена пигментация на кожата
Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 човека)
Остра бъбречна недостатъчност
Ускорен сърдечен ритъм
При приложение на CIAMBRA/лъчетерапия е наблюдавано възпаление на лигавицата на езофагуса (хранопровода).
Колит (възпаление на лигавицата на дебелото черво, което може да е придружено от кървене на червата или ректума)
Интерстициален пневмонит (срастване на въздушните мехурчета на белия дроб)
Оток (излишък от течност в телесната тъкан, причиняваща подуване)
Някои пациенти получават сърдечен пристъп, инсулт или „микроинсулт“, докато приемат CIAMBRA, обикновено в комбинация с друга противораково лечение.
Панцитопения – комбинация от нисък брой на бели клетки, червени клетки и тромбоцити
При пациенти, които се лекуват и с лъчетерапия по време на, преди или след терапията с CIAMBRA може да възникне радиационен пневмонит (срастване на въздушните мехурчета на белия дроб, дължащо се на лъчетерапията).
Съобщени са болка в крайниците, ниска температура и промяна на цвета.
Кръвни съсиреци в белодробните съдове (белодробен емболизъм)

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

Обрив като след лъчетерапия (кожен обрив, подобен на тежко слънчево изгаряне), който може да се появи по кожни участъци, изложени на лъчетерапия, от дни до години след облъчването.
Булозни състояния (заболявания, свързани с образуване на мехури по кожата), включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Имуномедирана хемолитична анемия (разрушаване на червени кръвни клетки, свързано с производство на антитела)
Хепатит (възпаление на черния дроб)
Анафилактичен шок (тежка алергична реакция)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

Подуване с болка и зачервяване на долните крайници
Повишено количество отделена урина
Жажда и повишена консумация на вода
Хипернатриемия – повишени количества на натрий в кръвта
Възпаление на кожата, предимно на краката с оток, болка и зачервяване

Възможно е да получите някои от тези симптоми и/или състояния. Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, когато 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 след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт 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. 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 при употреба 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: Всеки флакон съдържа 100 милиграма пеметрексед (като пеметрексед динатрий хемипентахидрат).

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

След разтваряне (реконструкция) 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)(виж 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).

Опаковката 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 +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 23501301
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 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 асептични техники 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 показаното количество.

3. CIAMBRA 100 mg:

Разтворете (реконструирайте) флакона със 100 mg в 4,2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
без консервант, при което се получава разтвор, съдържащ пеметрексед 25 mg/ml.

CIAMBRA 500 mg:

Разтворете (реконструирайте) флакона с 500 mg в 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
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 разрежи 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 над 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 частици и промяна на цвета преди приложение. Не прилагайте, ако се забелязват частици.

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, не причиняващи мехури.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за пеметрексед, научните заключения на СНМР са, както следва:

По време на периодичния регулаторен преглед на употребата на пеметрексед са описани редица случаи, описващи нарушения на пигментацията, с честота „чести“. В данните за оригиналния лекарствен продукт се установяват 141 случая на нарушения на пигментацията като хиперпигментация (n=48) и нарушения на пигментацията NEC (n=80), отговарящи в повечето случаи на тъмно оцветяване или повишена пигментация, като в много случаи е описано отшумяване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и негов рецидив при повторно започване на лечението. Това допълнително се подкрепя с данните от едно клинично изпитване. В резултат има достатъчно доказателства, предполагащи причинно-следствена връзка между употребата на пеметрексед и хиперпигментацията. Точка 4.8 на КХП е актуализирана съответно, заедно с произтичащите промени в листовката.

Редица случаи, описващи целулит, псевдоцелулит, дерматит и дермо-хиподерматит, са съобщени с неизвестна честота. В данните за оригиналния продукт са установени 91 случая на целулит, 42 – на дерматит, 13 случая на дермо-хиподерматит и 3 случая на псевдоцелулит. В резултат има достатъчно доказателства, предполагащи причинно-следствена връзка между употребата на пеметрексед и инфекциозни и неинфекциозни нарушения на дермата, хиподермата и/или подкожната тъкан, включително остър бактериален дермо-хиподерматит, целулит, псевдоцелулит и дерматит. Точка 4.8 на КХП е актуализирана съответно, заедно с произтичащите промени в листовката.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за пеметрексед СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) пеметрексед, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.