

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ПОСЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20170271/92

Разрешение № В 61/МММб- 61382-3

17-01-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеметрексед Новамед 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Pemetrexed Novamed 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
Пеметрексед Новамед 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Pemetrexed Novamed 500 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 100 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий) (as pemetrexed disodium).

Един флакон от 20 ml концентрат съдържа 500 mg пеметрексед (pemetrexed) (като пеметрексед динатрий) (as pemetrexed disodium).

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

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон от 4 ml/100 mg съдържа приблизително 1 mmol (11 mg) натрий.

Всеки флакон от 20 ml/500 mg съдържа приблизително 2,34 mmol (54 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял до светложълт или жълтозелен лиофилизиран прах.

След разтваряне: Бистър, безцветен до жълт или жълто-зелен цвят на разтвора.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Малигнен плеврален мезотелиом

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб

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

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

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Пеметрексед Новамед в комбинация с цисплатин

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

Пеметрексед Новамед като самостоятелно средство

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

Режим на премедикация

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

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

Мониториране

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

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

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

Адаптиране на дозата

Адаптиране на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се прави според най-ниската стойност (надир) на броя на кръвните клетки или максималната нехематологична токсичност спрямо предхождащия цикъл на лечение. Лечението може да бъде отложено, ако остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си, като се използват указанията в Таблицы 1, 2 и 3, които са отгласата на Пеметрексед Новамед, използван самостоятелно или в комбинация с цисплатин.



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

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

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

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

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

^б С изключение на невротоксичност

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

Таблица 3 – Таблица за адаптиране на дозата на Пеметрексед (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
ОКТ^a степен	Доза на Пеметрексед (mg/m²)	Доза на 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 (ОКТ v2.0; NCI 1998) на Националния онкологичен институт

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



Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Пеметрексед Новамед в педиатрична популация при малигнен плеврален мезотелиом и недребноклетъчен рак на белия дроб.

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

Пеметрексед се елиминира предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. При клинични проучвания, пациентите с креатининов клирънс ≥ 45 ml/min, не изискват адаптиране на дозата, различно от това което се препоръчва за всички пациенти. Има недостатъчно данни за употребата на пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min; затова употребата на Пеметрексед Новамед не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Метод на приложение

За предпазни мерки, които ще се вземат преди работа или прилагане на Пеметрексед Новамед, вижте, точка 6.6.

Пеметрексед Новамед трябва да се прилага като интравенозна инфузия в течение на 10 минути на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. За указания относно разтварянето (реконституирането) и разреждането на Пеметрексед Новамед преди прилагането, вижте, точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Кърмене (вж. точка 4.6).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

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



Докладвани са по-ниска токсичност и намаление на степени 3/4 за хематологична и нехематологична токсичности, като неутропения, фебрилна неутропения и инфекции, свързани с неутропения от степен 3/4, когато е прилагано предварително лечение с фолиева киселина и витамин В₁₂. Затова всички пациенти, лекувани с пеметрексед трябва да бъдат съветвани да вземат фолиева киселина и витамин В₁₂, като профилактична мярка, за намаляване на свързаната с лечението токсичност (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

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

Ефектът на течност в трето пространство (изливи), като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е напълно определен. Проучване фаза 2 на пеметрексед при 31 пациенти със солидни тумори и устойчива течност в трето пространство (излив) не показват разлика в нормализираните плазмени концентрации на дозата на пеметрексед или в клирънса в сравнение с пациентите, които не събират течности в трето пространство. Следователно денирането на събраната течност от трето пространство преди лечението с пеметрексед трябва да се вземе под внимание, но може да не е необходимо.

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

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

Състоянието на имunosупресия е често при пациентите със злокачествени заболявания. Поради това съпътстващото приложение на живи атенюирани ваксини не се препоръчва (вж. точка 4.8).

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани



да не планират да стават бащи по време на лечението и 3 месеца след лечението. Препоръчва се употреба на контрацептиви или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете трябва да бъдат посъветвани преди да започнат лечението да запазят сперма в банка за сперма.

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

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

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

Помощни вещества

Пеметрексед Новамед 100 mg съдържа по-малко от 1 mmol (11 mg) натрий в един флакон и затова се счита, че практически не съдържа натрий.

Пеметрексед Новамед 500 mg съдържа приблизително 2,35 mmol (54 mg) в един флакон, които са еквивалентни на 2,7 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

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

При липса на данни относно потенциални взаимодействия с НСПВЛП, които имат продължителен полуживот, като пироксикам и рофекоксиб, едновременното приложение на пеметрексед при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност трябва да се прекъсне за поне 3 дни преди, в деня на и поне 2 дни след прилагането на пеметрексед (вж. точка 4.4). Ако се налага едновременно приложение на НСПВЛП, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсичност, особено за миелосупресия и гастроинтестинална токсичност.



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

Взаимодействия, общи за всички цитотоксични средства:

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Пеметрексед може да има увреждащи гените ефекти. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато се лекуват и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението с пеметрексед.

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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

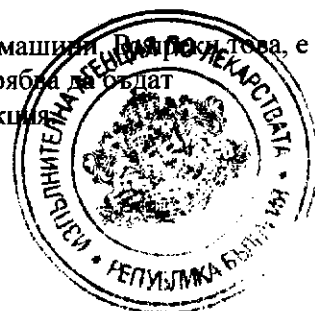
Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратим стерилитет, мъжете се съветват да се консултират как да запазят сперма в банка, преди да започнат лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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. Други нежелани реакции включват бъбречна токсичност, повишени аминотрансферази, алоpecia, умора, дехидратация, обрив, инфекция/сепсис и невропатия. Рядко наблюдавани събития са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

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

НЛР са изброени по системо-органен клас по MedDRA. За класифициране по честота е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки $< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция ^a Фарингит	Сепсис ^b			Дермо-хиподермит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Понижен хемоглобин	Фебрилна неутропения Намален брой тромбоцити	Панцитопения	Автоимунна хемолитична анемия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Анафилактичен шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация				
Нарушения на нервната система		Нарушение на вкуса Периферна моторна невропатия Периферна сензорна невропатия Замаяност	Мозъчно-съдов инцидент Исхемичен инсулт Интракраниален кръвоизлив			
Нарушения		Конюнктив-				



на очите		ит Сухо око Увеличена лакримация Сух Кератокон- юнк тивит Оток на клепачите Заболяване на очната повърхност				
Сърдечни нарушения ^в		Сърдечна недостатъч ност Аритмия	Стенокард- ия Инфаркт на миокарда Исхемична болест на сърцето Суправентри ку ларна аритмия			
Съдови нарушения			Периферна ишемия ^в			
Респирактор ни, гръдни и медиастинал ни нарушения			Белодробна емболия Интерстици- ален пневмонит ^{бг}			
Стомашно- чревни нарушения	Стоматит Анорексия Повръщане Диария Гадене	Диспепсия Констипац- ия Болка в корема	Кръвоизлив от ректума Стомашно- чрев ен кръвоизлив Чревна перфорация Езофагит Колит ^д			
Хепатоби лиарни нарушения		Повишена Аланинами- нот расфераза Повишена аспартатами н отрасфераза		Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Десквамац- ия	Хиперпигм- ен тация Сърбеж Мултифор мен еритем		Еритем	Синдром на Steven Johnson ^б Токсична епидермална некротизация	



		Алоpecia Уртикария			некролиза ^б Пемфигоид Булозен дерматит Придобита булозна епидермоли за Еритематозе н оток ^с Псевдоцелу лит Дерматит Екзема Пруриго	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намален креатининов клирънс Повишен креатинин в кръвта ^д	Бъбречна недостатъч ност Намалена скорост на гломерулна филтрация				Нефроге нен инсипи ден диабет Ренална тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска Болка Оток Болка в гърдния кош Възпаление на лигавиците				
Изследвания		Увеличена гамаглутами л трансфераза				
Нараняван ия, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенц ии			Радиацион ен езофагит Радиацион ен пневмонит	Синдром на радиацион на памет		

^а със и без неутропения

^б в някои случаи с летален изход

^в понякога води до некроза на крайниците

^г с дихателна недостатъчност

^д наблюдавано само в комбинация с цисплатин

^с главно на долните крайници

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството и/или 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 Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамьян Груев“ № 8,



4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналози на фолиевата киселина АТС код: L01BA04

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност

Мезотелиом

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

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

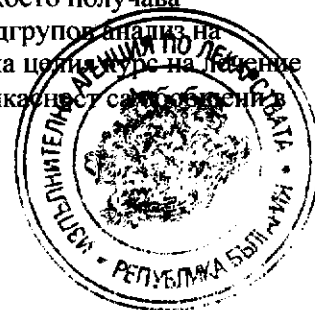


Таблица 5. Ефикасност на пеметрексед плюс цисплатин в сравнение с цисплатин при малигнен плеврален мезотелиом

	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти изцяло с добавки	
Параметри за ефикасност	Пеметрексед/цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана на обща преживяемост (в месеци) (95 % ДИ)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-стойност*	0,020		0,051	
Медиана на време за туморна прогресия (в месеци) (95 % ДИ)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-стойност*	0,001		0,008	
Време до неуспех от лечението (в месеци) (95 % ДИ)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-стойност*	0,001		0,001	
Общ клиничен отговор** (95 % ДИ)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-стойност*	< 0,001		< 0,001	

Съкращения: ДИ = доверителен интервал

*p – стойността отнасяща се до сравнение между рамената

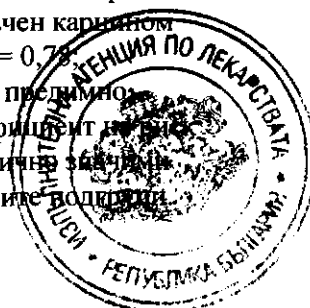
** В рамото с пеметрексед /цисплатин, рандомизирани и лекувани (N = 225) и с цялостни добавки (N = 167)

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

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

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

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



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

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

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

Съкращения: ДИ – доверителен интервал; HR – коефициент на риска; ITT – *intent to treat* (популация, желаеща да бъде лекувана); n – размер на обща популация

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

Мултицентърно, рандомизирано, отворено проучване от фаза III на пеметрексед плюс цисплатин срещу гемцитабин плюс цисплатин при пациенти с локално авансирал или метастатичен (Стадий IIIb или IV) недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК), на които до момента не е прилагана химиотерапия, показва, че пеметрексед плюс цисплатин (Intent-To-Treat [ITT] популация n = 862) достига своята първична крайна точка и показва подобна клинична ефективност както гемцитабин плюс цисплатин (ITT n = 863) в общата преживяемост (коригиран коефициент на риск [adjusted HR] 0,94; 95% ДИ = 0,84-1,05). Всички пациенти, включени в това проучване са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG. Първичният анализ на ефективността се основава на ITT популацията. Сензитивните анализи на главните крайни точки за ефективност също са оценявани върху протокол-квалифицираната (PQ) популация. Анализите на ефективността, използващи PQ популацията, се съвместими с анализите за ITT популацията и подкрепят не по-малката ефективност на АЦ срещу ГЦ.

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

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



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

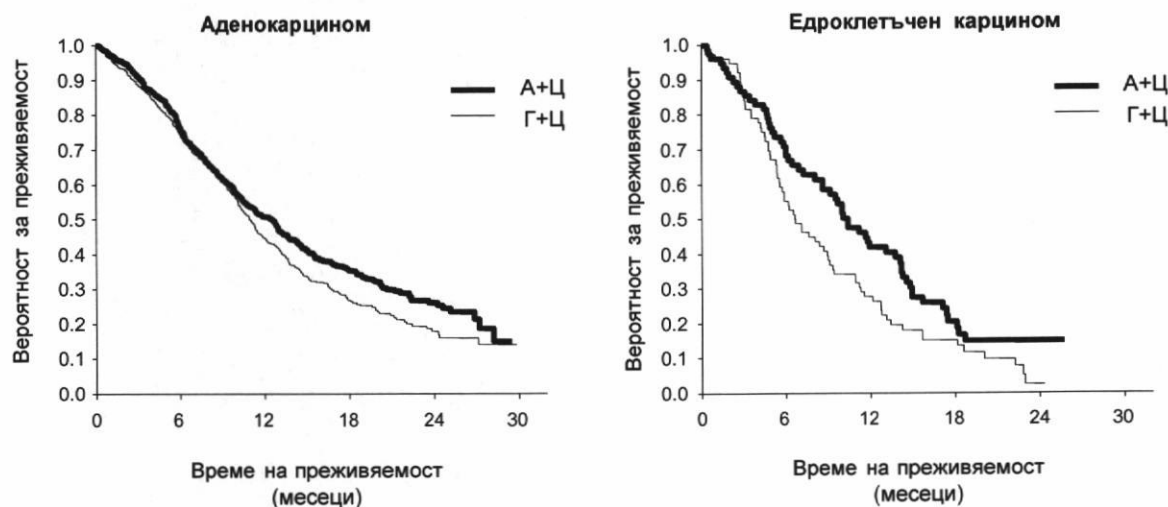
ITT популация и хистологични подгрупи	Средна обща преживяемост в месеци (95% ДИ)				Коригиран коефициент на риск (Adjusted HR) (95% ДИ)	Превъзходство <i>p</i> -стойност
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ITT популация (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a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

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

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



Графики на Kaplan Meier за обща преживяемост по хистология



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

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), поддържащо лечение

JMEN

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

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



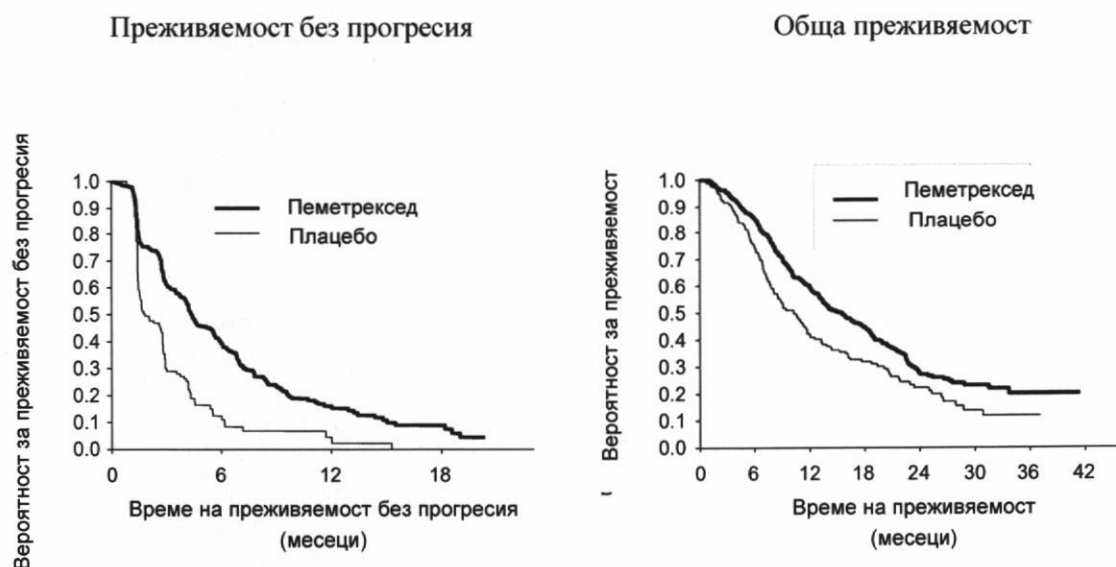
($n = 663$) е 13,4 месеца за групата с пеметрексед и 10,6 месеца за групата с плацебо, коефициент на риск = 0,79 (95% ДИ = 0,65 до 0,95; $p = 0,01192$).

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

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

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

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



PARAMOUNT

Многоцентровото, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване (PARAMOUNT), сравнява ефикасността и безопасността на продължението на поддържащото лечение с пеметрексед плюс BSC ($n = 359$), с това на плацебо плюс BSC ($n = 180$), при пациенти с локално авансирал (стадий IIIB) или метастатичен (стадий IV) НДКРБД, с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология, който не прогресира след 4 цикъла лечение от първа линия с пеметрексед в комбинация с цисплатин. От 939 пациенти, лекувани с пеметрексед плюс индукция с цисплатин, 539 пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с пеметрексед или плацебо. От рандомизираните пациенти, при 44,9% има пълен/частичен отговор, а 51,9% имат отговор със стабилизиране на заболяването до индукция с пеметрексед плюс цисплатин. При пациентите, рандомизирани на поддържащо лечение, се изисква да имат ECOG функционално състояние 0 или 1. Средното време от началото на индукционното лечение с пеметрексед плюс цисплатин до началото на поддържащото лечение е 2,96 месеца и



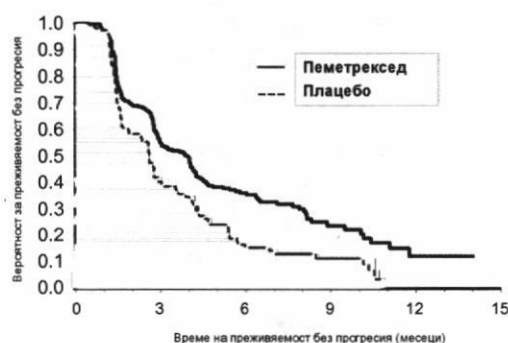
за групата с пеметрексед, и за групата с плацебо. Рандомизираните пациенти получават поддържащо лечение до прогресиране на заболяването. Ефикасността и безопасността са оценени от момента на рандомизация след завършване на лечението от първа линия (индукция). Пациентите получават средно 4 цикъла на поддържащо лечение с пеметрексед и 4 цикъла – с плацебо. Общо 169 пациенти (47,1%) завършват ≥ 6 цикъла на поддържащото лечение с пеметрексед, представяйки поне 10 пълни цикъла на пеметрексед.

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

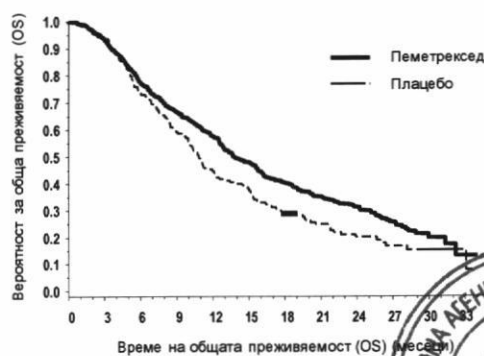
След индукционно лечение с пеметрексед плюс цисплатин (4 цикъла), лечението с пеметрексед статистически превъзхожда това с плацебо по отношение на общата преживяемост (медиана 13,9 месеца спрямо 11,0 месеца, коефициент на риск = 0,78, 95%, ДИ = 0,64-0,96, $p=0,0195$). Към момента на този последен анализ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

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

Преживяемост без прогресия



Обща преживяемост



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение са оценени при 426 пациенти с рак с различни солидни тумори в дози в обхвата между 0,2 и 838 mg/m², прилагани като инфузия за период над 10 минути. Пеметрексед има обем на разпределение в стационарно състояние от 9 l/m². Проучвания *in vitro* показват, че пеметрексед е приблизително 81 % свързан с плазмените протеини. Свързването не се повлиява значително от различните степени на бъбречно увреждане. Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Пеметрексед основно се елиминира с урината, като 70 % до 90 % от приложената доза се възстановява непроменена в урината за първите 24 часа след приложение. *In vitro* проучвания показват, че пеметрексед активно се секретира от ОАТ3 (транспортен белтък на органични аниони). Общият системен клирънс на пеметрексед е 91,8% ml/min, а елиминационният полуживот от плазмата е 3,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция (кретининов клирънс от 90 ml/min). Междупersonалната вариабилност в клирънса е умерена до 19,3 %. Общата системна експозиция (AUC) и максималната плазмена концентрация на пеметрексед се увеличават пропорционално с дозата. Фармакокинетиката на пеметрексед не се променя при многократни цикли на лечение.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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



6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разтворен (реконституиран) инфузионен разтвор

Когато е приготвен според указанията, разтвореният (реконституиран) и още разреден инфузионен разтвор на Пеметрексед Новамед не съдържа антибактериални консерванти. След разтваряне химическата и физическа стабилност при употреба е била доказана за 24 часа при 25°C и при съхранение в хладилник (2-8°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван веднага.

Ако не бъде употребен веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба и то не трябва да бъде повече от 24 часа при 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сътеклен флакон тип I (10 R) с гумена бромобутилова запушалка със зелен обкатка, съдържащ 100 mg пеметрексед.

Сътеклен флакон тип I (50 H) с гумена бромобутилова запушалка с оранжев обкатка, съдържащ 500 mg пеметрексед.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Прилагайте асептична техника по време на разтварянето (реконституирането) и по-нататъшното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
2. Изчислете дозата и броя флакони Пеметрексед Новамед, които са необходими. Флаконът съдържа излишък пеметрексед, за да се осигури определеното на етикета количество.
3. Всеки флакон от 100 mg трябва да бъде разтворен (реконституиран) с 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции, без консервант, при което се получава разтвор с концентрация 25 mg/ml пеметрексед.

Всеки флакон от 500 mg трябва да бъде разтворен (реконституиран) с 20 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции, без консервант, при което се получава разтвор с концентрация 25 mg/ml пеметрексед.

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

4. Необходимият обем от приготвения разтвор пеметрексед трябва да бъде допълнително разреден с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции без консервант, до получаване на обем от 100 ml и приложен като интравенозна инфузия за над 10 минути.
5. Приготвеният според указанията разтвор за инфузии на пеметрексед е съвместим със сакове и системи от поливинилхлорид и полиолефин.
6. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат инспектирани



визуално за частици и промяна на цвета преди употреба. Да не се употребява при наличие на частици.

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

Приготвяне и предупреждения при приложение

Както и другите потенциално токсични противотумурни средства, боравенето и приготвянето на инфузионния разтвор пеметрексед трябва да става внимателно. Препоръчва се да се използват ръкавици. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху кожата, измийте кожата веднага и напълно със сапун и вода. Ако разтворът на пеметрексед попадне върху лигавица, промийте обилно с вода. Пеметрексед не причинява мехури. Няма специфичен антидот за екстравазация на пеметрексед. Докладвани са няколко случая на екстравазация на пеметрексед, които не са оценени като сериозни от изследователя. Екстравазацията трябва да бъде купирана според местната стандартна практика, както при другите не-везиканти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОВАМЕД ТРЕЙДИНГ ЕООД
ул. „131-ва” № 5, ет. 4, ап. 10
София 1113, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пеметрексед Новамед 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Рег. №: 20170241
Пеметрексед Новамед 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Рег. №: 20170242

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

03/08/2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2022

