

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALIMTA 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВВсеки флакон съдържа 500 mg пеметрексед / (*Pemetrexed*), (като пеметрексед динатрий).

Всеки флакон от 500 mg трябва да бъде разтворен с 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции/, до получаване на 25 mg/ml разтвор. Необходимият обем от нужната доза се изтегля от флакона и се разрежда допълнително до 100 ml с 9 mg/ml (0,9 %) натриев хлорид разтвор за инжекции (виж б.б.).

За помощните вещества, виж. точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял до светло жълт или жълто-зелен лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

ALIMTA в комбинация с цисплатин е показана за лечение на малигнен плеврален мезотелиом при пациенти, на които до момента не е прилагана химиотерапия.

ALIMTA е показана за монотерапия при лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб след проведена първоначална химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ALIMTA трябва да бъде прилагана само под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.

Разтворът ALIMTA трябва да бъде приготвян в съответствие с инструкциите, посочени в раздел б.б.

Малигнен плеврален мезотелиом:

При пациенти, лекувани за малигнен плеврален мезотелиом, препоръчителната доза ALIMTA е 500 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия, с продължителност над 10 минути, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза цисплатин е 75 mg/m² 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. (Виж също кратката характеристика на продукта на цисплатин за специфични препоръки при дозиране).

Недребноклетъчен рак на белия дроб:

При пациенти, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчаната доза ALIMTA е 500 mg/m² 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 бъде даден 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 (виж раздел 4.4.).

За да се намали токсичността, пациентите лекувани с пеметрексед, трябва също да получават добавки от витамини (виж раздел 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 В₁₂ (1 000 микрограма) през седмицата, преди първата доза пеметрексед и след това на всеки трети цикъл. Последваща инжекция витамин В₁₂ може да бъде направена в същия ден, в който е приложена пеметрексед.

Мониторирание

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. Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да бъде $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 и тромбоцитите трябва да бъдат $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 , преди започване на всеки цикъл.

Креатининовият клирънс трябва да бъде ≥ 45 ml/min.

Общият билирубин трябва да бъде $\leq 1,5$ пъти от горната граница на нормата. Алкалната фосфатаза (AP), аспартат аминотрансфераза (AST или SGOT) и аланин аминотрансфераза (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.

Корекция на дозата:

Корекцията на дозата в началото на всеки последващ цикъл трябва да се прави на най-ниската стойност (надир) на броя на кръвните клетки или на максималната нехематологична токсичност спрямо предхождащия цикъл на лечение. Лечението може да бъде отложено, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си, като се използват ръководствата в Таблици 1, 2 и 3, които се отнасят за ALIMTA, използвана самостоятелно или в комбинация с цисплатин.

Таблица 1 – Таблица за коригиране на дозата на ALIMTA (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 $\geq 50\,000$ / mm^3	75 % от предишната доза (за двата продукта ALIMTA и цисплатин).
Надир на тромбоцитите $\leq 50\,000$ / mm^3 , независимо от надира на абсолютния брой на неутрофилите (ANC)	50 % от предишната доза (за двата продукта ALIMTA и цисплатин).

Ако пациентите развият нехематологична токсичност (с изключение на невротоксичност) ≥ 3 -та степен, приложението на ALIMTA трябва да 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 коригиране на дозата на ALIMTA (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – нехематологична токсичност
--



	Доза на АLИМТА (mg/m ²)	Доза на цисплатин (mg/m ²)
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) на Националния институт за рак

^b С изключение на невротоксичност

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

Таблица 3 – Таблица за модифициране на дозата на АLИМТА (самостоятелно или в комбинация) и цисплатин – невротоксичност		
ОКТ* степен	Доза на АLИМТА (mg/m ²)	Доза на цисплатин (mg/m ²)
0 – 1	100 % от предишната доза	100 % от предишната доза
2	100 % от предишната доза	50 % от предишната доза

*Общи критерии за токсичност (ОКТ)

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

Пациенти в напреднала възраст: При клинични проучвания, не е имало индикация, че пациентите на възраст 65 години или повече са с повишен риск от нежелани лекарствени 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.

Деца и юноши: Не се препоръчва за употребата на АLИМТА при пациенти на възраст под 18 години, тъй като не е установена безопасността и ефективността при тази група пациенти.

Пациенти с бъбречни нарушения. (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 АLИМТА не се препоръчва (виж раздел 4.4.).

Пациенти с чернодробни нарушения: 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 трансаминизи $> 3,0$ 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.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към пеметрексед или към някои от помощните вещества.



По време на лечение с пеметрексед кърменето трябва да бъде преустановено. (виж раздел 4.6.)

Съпътстващо ваксиниране против жълта треска (виж раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Пеметрексед може да потисне функцията на костния мозък, което се проявява с неутропения, тромбоцитопения и анемия (или панцитопения) (виж раздел 4.8.). Миелосупресията обикновено е дозо-лимитираща токсичност. Пациентите трябва да бъдат проследявани за миелосупресия по време на лечението и пеметрексед не трябва да се прилага на пациентите, докато абсолютният брой на неутрофилите (ANC) не се върне до $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 , а броят на тромбоцитите се върне до $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 . Намалението на дозата през последващите цикли се базира на спада на абсолютния брой на неутрофилите, броя на тромбоцитите и максималната нехематологична токсичност, наблюдавани през предишния цикъл (виж раздел 4.2.).

При проучване фаза 3 при мезотелиом, са докладвани ниска обща 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 пациентите, лекувани с пеметрексед трябва да бъдат съветвани да вземат фолиева киселина и витамин В₁₂, като профилактична мярка, за намаляване на свързаната с лечението токсичност (виж раздел 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 (виж раздел 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 (виж раздел 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 (виж раздел 4.5). Всички пациенти, подходящи за лечение с пеметрексед, трябва да избягват прием на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП) с продължителни елиминационни полуживоти за поне 5 дни преди, в деня, и поне 2 дни след приложение на пеметрексед (виж раздел 4.5.).

Ефектът на изливи, като плеврален излив или асцит, върху пеметрексед не е известен. При пациенти с клинично значим излив, трябва да се има предвид дрениране на излива, преди приложение на пеметрексед.

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 кардиоваскуларни 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 (виж раздел 4.8.).



Състоянието на имуносупресия е често при пациентите със злокачествени заболявания. Поради това съпътстващото приложение на живи атенюирани ваксини не се препоръчва, с изключение на ваксини против жълта треска. (виж раздел 4.5.)

Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. Полово активните мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да стават бащи по време на лечението и 6 месеца след лечението. Препоръчва се употреба на контрацептиви или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратима стерилност, мъжете трябва да бъдат посъветвани преди да започнат лечението да запазят сперма в банка за сперма.

Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с пеметрексед (виж раздел 4.6.).

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 внимателно мониториран.

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 внимателно наблюдаван.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), високи дози нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВП, 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 събития. Затова е необходимо да се внимава, когато се прилагат високи дози НСПВП 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 НСПВП (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. (виж точка 4.4.).

При липса на данни относно потенциални взаимодействия с НСПВП, които имат продължителен полуживот, като пироксикам и рофекоксиб, едновременното приложение на пеметрексед трябва да се избягва за поне 5 дни преди, в деня и поне 2 дни след прилагането на пеметрексед. (виж раздел 4.4.).

Пеметрексед претърпява ограничен чернодробен метаболизъм. Резултатите от *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми, показват че пеметрексед не се предполага да доведе до клинично значимо инхибиране на метаболитния клирънс на продукти, метаболизиращи 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 в следствие на приложението ѝ. (виж раздел 4.3.).

Не се препоръчва едновременното приложение с: Живи атенюирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска): 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) (виж раздел 4.4.).

4.6 Бременност и кърмене

Няма данни за употребата на пеметрексед от бременни жени, но както и при другите антимаболити, могат да се очакват сериозни родови дефекти при приложение по време на бременност. Пручвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 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 (виж раздел 4.4.).

Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция докато се лекуват с пеметрексед. Пеметрексед може да има увреждащ гените ефект. Полово зрелите мъже трябва да бъдат съветвани да не планират да станат бащи по време на лечението и 6 месеца след лечението. Препоръчва се употреба на контрацептиви или въздържание. Поради възможността лечението с пеметрексед да предизвика необратима стерилност, мъжете трябва да бъдат посъветвани преди да започнат лечението да запазят сперма в банка за сперма.

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

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

Таблицата по-долу дава честотата и тежестта на нежеланите ефекти, които са съобщени при > 5 % от 168 пациенти с мезотелиом, които са били рандомизирани да получат цисплатин и пеметрексед и 163 пациенти с мезотелиом, рандомизирани да получат самостоятелно цисплатин. И в двете рамена на лечение, пациентите, които преди не са били подложени на химиотерапия са получавали допълнително фолиева киселина и витамин В₁₂.

Система Орган Клас	Честота	Реакция*	Пеметрексед/цисплатин		Цисплатин	
			(N = 168)		(N = 163)	
			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	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



Очни нарушения	Чести	Конюнктивит	5,4	0,0	0,6	0,0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	82,1	11,9	76,7	5,5
		Повръщане	56,5	10,7	49,7	4,3
		Стоматит/ Фарингит	23,2	3,0	6,1	0,0
		Анорексия	20,2	1,2	14,1	0,6
		Диария	16,7	3,6	8,0	0,0
		Запек	11,9	0,6	7,4	0,6
	Чести	Диспепсия	5,4	0,6	0,6	0,0
Общи нарушения	Много чести	Умора	47,6	10,1	42,3	9,2
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	Дисгеузия	7,7	0,0	6,1	0,0
Бъбречни и уринарни нарушения	Много чести	Повишаване на креатинина	10,7	0,6	9,8	1,2
		Намален креатининов клирънс**	16,7	0,6	17,8	1,8
Нарушения на кожа и подкожие	Много чести	Обрив	16,1	0,6	4,9	0,0
		Алопеция	11,3	0,0	5,5	0,0

*Референция към Общи критерии за токсичност (ОКТ), версия 2 на Националния раков институт, за всяка степен на токсичност с изключение на термина "намаляване на креатининовия клирънс". **който е получен от термина "бъбречен/ генито-уринарни друг".

Много чести - $\geq 10\%$; Чести обикновено се определят като $> 1\%$ и $< 10\%$. За целите на тази таблица извадка от 5% е използвана за включване на всички реакции, които докладващия е счел за възможно свързани с пеметрексед и цисплатин.

Клинично значимите токсичности, според ОКТ, които са съобщени при $> 1\%$ и $\leq 5\%$ (чести) от пациентите, които са били рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед включват: повишени AST, ALT и GGT, инфекции, пирексия, фебрилна неутропения, бъбречна недостатъчност, болка в гръдния кош, и уртикария.

Клинично значимите токсичности, според ОКТ, които са съобщени при $\leq 1\%$ от пациентите, които са били рандомизирани да получават цисплатин и пеметрексед включват аритмия и моторна невропатия.

Таблицата по-долу представя честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени при $> 5\%$ от 265 пациенти, които са били рандомизирани да получат пеметрексед с фолиева киселина и витамин В₁₂ и 276 пациенти, рандомизирани да получат самостоятелно доцетаксел. Всички пациенти са имали диагноза локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб и са получавали преди това химиотерапия.

Система Орган	Честота	Реакция*	Пеметрексед (N = 265)	Доцетаксел (N = 276)
------------------	---------	----------	--------------------------	-------------------------



Клас			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	19,2	4,2	22,1	4,3
		Намаляване на Левкоцитите	12,1	4,2	34,1	27,2
		Намаляване на Неутрофилите/гранулоцитите	10,9	5,3	45,3	40,2
	Чести	Намаляване на Тромбоцитите	8,3	1,9	1,1	0,4
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	30,9	2,6	16,7	1,8
		Анорексия	21,9	1,9	23,9	2,5
		Повръщане	16,2	1,5	12,0	1,1
		Стоматит/ Фарингит	14,7	1,1	17,4	1,1
		Диария	12,8	0,4	24,3	2,5
	Чести	Запек	5,7	0,0	4,0	0,0
Общи нарушения	Много чести	Умора	34,0	5,3	35,9	5,4
	Чести	Треска	8,3	0,0	7,6	0,0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Увеличение на SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Увеличение на SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Нарушения на кожа и подкожие	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

*Референция към Общи критерии за токсичност (ОКТ), версия 2 на Националния институт за рак, за всяка степен на токсичност

Много чести - $\geq 10\%$; Чести нормално се определят тези $> 1\%$ и $< 10\%$. За целите на тази таблица извадка от 5% е използвана за включване на всички реакции, които докладващия е счел за възможно свързани с пеметрексед.

Клинично значимите токсичности, според ОКТ, които са съобщени при $> 1\%$ и $\leq 5\%$ (чести) от пациентите, които са били рандомизирани да получават пеметрексед включват: сензорна невропатия, моторна невропатия, коремна болка, повишен креатинин, фебрилна неутропения, инфекция без неутропения, алергични реакции/ свръхчувствителност и еритема мултиформе. Клинично значимите токсичности, според ОКТ, които са съобщени при $\leq 1\%$ от пациентите, рандомизирани да получават пеметрексед включват суправентрикуларна аритмия.

Клинично значимата лабораторната токсичност степен 3 и 4 е подобна между интегрираните резултати от три изпитвания фаза 2, където пеметрексед е прилаган самостоятелно ($n = 164$) и описаното по-горе изпитване фаза 3, където пеметрексед е прилаган самостоятелно, с изключение на неутропенията ($12,8\%$ спрямо $5,3\%$ респективно) и увеличаването на аланинтрансферазата ($15,2\%$ спрямо $1,9\%$ респективно). Тези различия вероятно се дължат на разликата в популацията пациенти, тъй като фаза 2 проучванията включват както пациенти без предшестваща химиотерапия, така и пациенти с рак на гърдата получили лечение и чернодробни метастази и/или нарушени изходни стойности на чернодробната функция.



Сериозни кардио-васкуларни и церебро-васкуларни събития включват инфаркт на миокарда, ангина пекторис, церебро-васкуларен инцидент, преходна исхемична атака са докладвани нечесто по време на клинични изпитвания с пеметрексед, обикновено при даване в комбинация с друг цитотоксичен агент. Повечето пациенти, при които са наблюдавани тези събития са имали в анамнезата си фактори за кардио-васкуларен риск.

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

Панцитопения е докладвана нечесто при клинични изпитвания с пеметрексед.

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

При пациенти, лекувани с пеметрексед са докладвани редки случаи на колит.

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

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

Проучвания *in vitro* са показали, че пеметрексед се проявява като мултитаргетен антифолат, чрез инхибиране на тимидилат синтаза (ТС), дихидрофолат редуктаза (DHFR), и глицинамид рибонуклеотид формилтрансфераза (GARFT), които са ключови фолат-зависими ензими за *de novo* биосинтеза на тимидиновите и пуринови нуклеотиди. Пеметрексед се транспортира до клетките както чрез редуциран фолатен преносител, така и чрез транспортните системи на мембрания 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 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 ефективност:

EMPHASIS, мултицентрово, рандомизирано, единично-сляпо, трета фаза проучване на ALIMTA плюс цисплатин срещу цисплатин, при нелекувани с химиотерапия пациенти, с малигнен плеврален мезотелиом, е показало, че пациентите, лекувани с ALIMTA и цисплатин



имат клинично значимо, средно 2,8 удължаване, на средната преживяемост, в сравнение с пациентите, получавали цисплатин, самостоятелно.

По време на проучването към лечението на пациентите са били добавени ниски дози фолиева киселина и vitamin B₁₂, 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 B₁₂, по време на целия курс на лечение в хода на проучването (изцяло с добавки). Резултатите от тези анализи за ефикасност са обобщени в таблицата по-долу:

Ефикасност на ALIMTA плюс Цисплатин, в сравнение с Цисплатин при Малигнен Плеврален Мезотелиом

Параметри за ефикасност	Рандомизирани и лекувани пациенти		Пациенти изцяло с добавки	
	ALIMTA/ Цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	ALIMTA/ Цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Средна 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	
Средно 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 ALIMTA/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 ALIMTA/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 ALIMTA/цисплатин и влошаване на белодробната функция след време в контролното рамо.

Има ограничени данни за пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, лекувани с ALIMTA самостоятелно. ALIMTA в доза 500 mg/m² е изучавана като самостоятелно средство при 64 пациенти с малигнен плеврален мезотелиом, нелекувани с химиотерапия. Степента на цялостен отговор е била 14.1 %.

Многоцентрово, рандомизирано, открито фаза 3 проучване на ALIMTA спрямо доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД след предшестваща химиотерапия



показва средна преживяемост от 8,3 месеца при пациентите лекувани с ALIMTA (популация желаеща да бъде лекувана (ITT) n = 283) и 7.9 месеца при пациентите лекувани с доцетаксел (ITT n = 288).

Ефективност на ALIMTA спрямо доцетаксел при НДРБД - ITT популация

	ALIMTA	Доцетаксел
Преживяемост (в месеци)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Средна (в месеци)	8,3	7,9
▪ 95 % CI за средна	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % доверителен интервал за HR		(,82 – 1,20)
▪ Non-inferiority p-value (HR)		,226
Преживяемост без прогресия (месеци)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Средна	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (,82 – 1,16)
Време до неуспех от лечението (TTTF – месеци)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Средно	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (,71 – ,997)
Отговор (n: определен като отговор)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Степен на отговор (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Стабилно заболяване	45,8	46,4

Съкращения: CI – доверителен интервал; HR – hazard ratio; ITT – intent to treat ((популация желаеща да бъде лекувана); n – размер на обща популация

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на пеметрексед след самостоятелно приложение е била оценявана 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. 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). Междундивидуалната 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 са 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, характеризиращи се с понижени нива на фертилност и тестикуларна атрофия. Това предполага, че пеметрексед може да уврежда мъжката фертилност. Женската репродуктивност не е изследвана.



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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол.
Хлороводородна киселина.
Натриев хидроксид.

6.2 Несъвместимости

Пеметрексед е физически несъвместим с разтворители, които съдържат калций, включително лактатни разтвори на Рингер и Рингер. Поради липсата на изпитвания за съвместимост (с други лекарства и разтворители), пеметрексед не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон – Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

След разтваряне: Когато е приготвен според указанията, разтвореният и приготвен за инфузия разтвор на ALIMTA не съдържа антибактериални консерванти. След разтваряне, химическата и физическа стабилност при употреба е била доказана за 24 часа при съхранение в хладилник или при 25 °С. 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 обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа при 2 до 8 °С, освен ако разтварянето / разреждането не е било направено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Данни за опаковката

Прах във флакон от стъкло тип I. Гумена запушалка с обкатка.
Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

1. Прилагайте асептични техники по време на разтварянето и по-нататъшното разреждане на пеметрексед за приложение като интравенозна инфузия.
2. Изчислете дозата и броя флакони ALIMTA, които са необходими. Флаконът съдържа излишък пеметрексед, за да се осигури определеното на етикета количество.
3. Всеки флакон от 500 mg трябва да бъде разтворен с 20 ml 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид, без консервант, при което се получава разтвор с концентрация 25 mg/ml пеметрексед. Внимателно разклатете, докато прахът се разтвори изцяло. Полученият разтвор е бистър и на цвят се може да се определи от безцветен до жълт или зелено-жълт. Съществува 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 натриев хлорид, без консервант, до получаване на обем от 100 ml и приложен като интравенозна инфузия за над 10 минути.
5. Приготвеният според указанията разтвор за инфузии на пеметрексед е съвместим със сакове и системи от поливинил хлорид и полиолефин.
6. Лекарствените продукти за 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 е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано съдържание на флакона или остатък трябва да бъде изхвърлено, в съответствие с месните изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/290/001

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

