

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Iga vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga vial sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Iga vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Teadaolevat toimet omav abiaine  
Iga vial sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Pleura maligne mesoteliom

Pemetrexed Lilly kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kel esineb mitteresetseeritav pleura maligne mesoteliom.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrexed Lilly kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esimese rea raviks patsientidel, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Lilly on näidustatud monoterapijana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Lilly monoterapia on näidustatud teise rea ravina patsientidele, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrexed Lilly't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

### Annustamine:

#### *Pemetrexed Lilly kombinatsioonis tsisplatiiniga*

Pemetrexed Lilly soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m<sup>2</sup> (KP), mida manustatakse veenisisesse infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m<sup>2</sup> KP, mida infundeeritakse kahe tunni jooksul, ligikaudu 30 minutit pärast pemetrekseedi infusiooni lõpetamist, 21-päevase tsükli esimesel päeval. Enne ja/või pärast tsisplatiini manustamist peavad patsiendid saama sobivat antiemeetilist ravi ja piisavalt vedelikku (vt ka tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

#### *Pemetrexed Lilly monoteerapiana*

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed Lilly soovituslikuks annuseks 500 mg/m<sup>2</sup> KP, mida manustatakse veenisisesse infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval.

#### *Premedikatsiooni skeem*

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada kortikosteroidi. Kortikosteroidi annus peab vastama 4 mg deksametasoonile, suu kaudu, kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitaamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust, ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B<sub>12</sub>-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B<sub>12</sub>-vitamiini süste võib teha pemetrekseedi annustamise päeval.

#### *Jälgimine*

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüüte  $\geq 100\ 000$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniini kliirens peab olema  $\geq 45$  ml/min.

Üldbilirubiin peab olema  $\leq 1,5$  korda normi ülemisest piirist. Alkaalne fosfataas, aspartaaminotransferaas (ASAT või SGOT) jaalaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema  $\leq 3$  korda normi ülemisest piirist. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi  $\leq 5$  korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

#### *Annuse korrigeerimine*

Annuse korrigeerimine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taas alustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad Pemetrexed Lilly monoteerapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

<b>Tabel 1 – Annuse muutmise tabel Pemetrexed Lilly (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – hematoloogiline toksilisus</b>	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm <sup>3</sup> ja madalaim trombotsüütide arv ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % eelmisest annusest (nii Pemetrexed Lilly kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 /mm <sup>3</sup> , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii Pemetrexed Lilly kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 / mm <sup>3</sup> verejooksu puhul <sup>a</sup> , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50 % eelmisest annusest (nii Pemetrexed Lilly kui tsisplatiin).

<sup>a</sup> Need kriteeriumid vastavad Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) toksilisuse üldiste kriteeriumide (*Common Toxicity Criteria*, CTC v2,0; NCI 1998) definitsioonile ≥ CTC 2. astme verejooks.

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3. aste (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb Pemetrexed Lilly ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taas alustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

<b>Tabel 2 – Annuse muutmise tabel Pemetrexed Lilly (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Lilly annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Tsisplatiini annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest

<sup>a</sup> Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

<sup>b</sup> välja arvatud neurotoksilisus

Neurotoksilisuse korral soovitatakse Pemetrexed Lilly ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

<b>Tabel 3 – Pemetrexed Lilly (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksilisus</b>		
<b>CTC<sup>a</sup> aste</b>	<b>Pemetrexed Lilly annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Tsisplatiini annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0...1	100 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest
2	100 % eelmisest annusest	50 % eelmisest annusest

<sup>a</sup> Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

Pemetrexed Lilly ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Kliinilised uuringud ei ole näidanud, et 65-aastased ja vanemad patsiendid oleksid kõrvaltoimetest enam ohustatud kui nooremad. Annuseid ei ole vaja vähendada teisiti kui noorematel patsientidel.

### *Lapsed*

Puudub Pemetrexed Lilly asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

### *Neerukahjustusega patsiendid (standardne Cockrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna Tc99m-DPTA seerumi kliirensi meetodil)*

Pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatu neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga  $\geq 45$  ml/min rohkem annuse kohandamisi kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid. Pemetrekseedi kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on seni andmeid puudulikult, mistõttu seda ravimit neil ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustusega patsiendid*

ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) või üldbilirubiini ning pemetrekseedi farmakokineetika vahel ei ole täheldatud mingeid seoseid. Kuid maksakahjustusega patsiente, kellel on bilirubiin  $> 1,5$  korda normi ülemisest piirist ja/või aminotransferaas  $> 3,0$  korda normi ülemisest piirist (ilma maksa metastaasideta) või  $> 5,0$  korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

### Manustamisviis

Pemetrexed Lilly on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Pemetrexed Lilly tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Ettevaatusabinõusid, mida tuleb järgida enne Pemetrexed Lilly käsitlemist või manustamist, ning Pemetrexed Lilly manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisus nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida ning pemetrekseedi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv  $\geq 100\,000$  rakku/mm<sup>3</sup>. Järgmiste tsüklike annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsükli tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B<sub>12</sub>-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste, sh neutropeenia, febrilise neutropeenia ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenia vähenemist. Seega tuleb kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada foolhapet ja B<sub>12</sub>-vitamiini (vt lõik 4.2).

Eelnevalt kortikosteroidravi mittedaanud patsientidel on täheldatud nahareaktsioone. Eelravi deksametasooniga (või selle ekvivalendiga) võib vähendada nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

Kuna uuritud patsientide hulk kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on ebapiisav, siis pemetrekseedi ei soovitata nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.2).

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaksid hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVR) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedravile määratud kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid peavad katkestama pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-de kasutamise vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkruta diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatremia) suhtes.

Õõnevedelike – nt pleuraefusiooni ja astsiidi korral – toime pemetrekseedile ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pemetrekseediga läbi viidud II faasi uuringus 31 stabiilse õõnevedelikega soliidtuumoriga patsiendil, näidati, et erinevusi pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle õõnevedelikke ei olnud dreneeritud, ei olnud. Seega võib kaaluda õõnevedelike dreneerimist enne pemetrekseedi manustamist, kuid see ei pruugi olla vajalik.

Kuna pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on seedetraktile toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordneerida adekvaatset antiemeetilist ravi ja manustada piisavalt vedelikku.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga esines raskeid kardiovaskulaarseid atakke aeg-ajalt, sh müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarset atakki, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. Enamus patsientidest, kel neid atakke täheldati, omasid eelnevalt kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (vt lõik 4.8).

Vähihaigetel esineb tavaliselt nõrgenenud immuunvastus, mistõttu ei soovitata samaaegselt kasutada nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsel mees tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

Kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleks olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Eelnevalt nädalaid või aastaid kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

## Abiained

### *Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber*

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,7 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, plaatinaühendid, tsüklosporiin) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Teiste tubulaarselt erituvate ravimite (nt probenetsiid, penitsilliin) samaaegne manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $\geq 80$  ml/min) patsientidel mittesteroidse põletikuvastase ravimi (MSPVR nagu ibuprofeen  $> 1600$  mg ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ( $\geq 1,3$  g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemissagedust. Normaalne neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 80$  ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVR-eid või atsetüülsalitsüülhapet suuremates annustes.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaks vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVR (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe kasutamist suuremates annustes pemetrekseedi manustamise päeval, 2 päeva enne ja pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

Andmete puudumise tõttu võimaliku koostoime suhtes pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-de nagu piroksikaam või rofekoksiibiga, tuleb kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmise katkestada vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4). Kui MSPVR-de samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente toksilisuse, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti toksilisuse ilmingute suhtes hoolikalt jälgida.

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksaensüümide mõjul. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et pemetrekseed ei põhjusta oletatavasti CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ja CYP1A2 poolt metaboliseeritavate ravimite metaboolse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist.

#### Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

Kuna vähihaigetel esineb kõrge tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulaatiivset ravi. Kuna verehüübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoime, siis tuleb INRi (*International Normalised Ratio*/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) sagedamini jälgida, kui patsienti on otsustatud samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega ravida.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud: Kollapalaviku vaktsiin – fataalse, generaliseerunud vaktsineerimisjärgse haigestumise oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine on mittesoovitatav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte viljastada. Soovitatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguühetest.

### Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

### Imetamine

Seni on teadmata, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseed võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luutüü supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia; ja seedetrakti toksilisus, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotransferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistest registreerimisuuringutes (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ning turuletulekujärgselt kas monoterapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).



**Tabel 4. Erineva raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedused hoolimata põhjuslikust seosest, mida on täheldatud olulistest registreerimisuuringutes: JMEI (ALIMTA vs. dotsetakseel), JMDB (ALIMTA ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin, JMCH (ALIMTA pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseid pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil**

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon <sup>a</sup> Farüngiit	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiinisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsüütide arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Peeringlus	Tserebrovasculaarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv keratokonjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				
Südame häired		Südamepuudulikkus Arütmia	Stenokardia Müokardiinfarkt Koronaartõbi Supraventrikulaarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia <sup>c</sup>			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia Interstitsiaalne pneumoniit <sup>bd</sup>			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia	Düspepsia Kõhukinnisus	Pärasoole verejooks			

	Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Kõhuvalu	Seedetrakti verejooks Sooleperforat- sioon Ösofagiit Koliit <sup>e</sup>			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransfera asi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransfera asi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmen- tatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom <sup>b</sup> Toksiiline epider- maalne nekrolüüs <sup>b</sup> Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermo- lüüs Erütema- toosne turse <sup>f</sup> Pseudo- tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kusetede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniinisi- salduse suurenemine <sup>e</sup>	Neerupuudu- likkus Glomerulaar- filtratsiooni kiiruse vähenemine				Nefro- geenne mage- diabeet  Neerutoru- keste nekroos
Üldised häired ja manustamisko- ha reaktsioonid	Väsimus	Pürektsia Valu Turse Rindkerevalu Limaskesta- põletik				
Uuringud		Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse suurenemine				

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritus-ösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekkefenomen		
---	--	--	--	-------------------------------------	--	--

<sup>a</sup> koos neutropeeniaga ja ilma

<sup>b</sup> mõningatel juhtudel surmaga lõppev

<sup>c</sup> mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

<sup>d</sup> koos hingamispuudulikkusega

<sup>e</sup> täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

<sup>f</sup> peamiselt alajäsemetel

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral täheldatud sümptomiteks on neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, mukosiit, sensoorne polüneuropaatia ja lööve. Üleannustamise komplikatsioonina on oodata luuüdi supressiooni, mille tunnusteks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Lisaks võib esineda infektsioon, millega võivad kaasneda palavik, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannuse kahtluse korral tuleb patsiendil verepilti jälgida ning vajadusel toetav ravi ordneerida.

Pemetrekseedi üleannuse ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi / fofinhappe kasutamist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

Pemetrexed Lilly (pemetrekseedi) on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

*In vitro* uuringutest on selgunud, et pemetrekseedi käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võimeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseedi kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutamatsioon on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

#### Kliiniline efektiivsus:

##### *Mesotelioom*

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesotelioomiga, eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustati pemetrekseedi ja tsisplatiini või ainult tsisplatiini, näitas, et patsientidel, keda raviti pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga, esines kliiniliselt märkimisväärne 2,8-kuuline paremus keskmise elulemuse osas, võrreldes tsisplatiini monoterapiat saanutega.

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt väikeses annuses foolhapet ja B<sub>12</sub>-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritult määratud uuringuravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhapet ja B<sub>12</sub>-vitamiini (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused:

**Tabel 5. Pemetreksedi pluss tsisplatiini efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maliigse mesotelioomi korral**

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
	Pemetrekseedi / tsisplatiin (N = 226)	Tsisplatiin (N = 222)	Pemetrekseedi / tsisplatiin (N = 168)	Tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) (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)
Logaritmilise astak testi p-väärtus <sup>a</sup>	0,020		0,051	
Mediaanne aeg tuumori progressioonini (kuud) (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)
Logaritmilise astak testi p-väärtus <sup>a</sup>	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud) (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)
Logaritmilise astak testi p-väärtus <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Üldine ravivastus <sup>b</sup> (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)
Fisheri täpne p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

<sup>a</sup> p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

<sup>b</sup> Pemetreksedi/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167)

Kopsuvähi sümptomite skaalat kasutades ilmses, et pemetreksedi /tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesotelioomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine, kui ainult tsisplatiini harus (218 patsienti). Samuti täheldati kopsufunktsiooni testide statistiliselt märkimisväärseid erinevusi. Raviharud eristusid seeläbi, et pemetreksedi /tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesotelioomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetreksediga. Pemetreksedi annuses 500 mg/m<sup>2</sup> uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesotelioomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1 %.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise rea ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev multitsentriline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust – pemetreksedi patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetreksedi. Mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetreksedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n=399; 9,3 versus 8,0 kuud, korrigeeritud HR = 0,78; 95 % CI = 0,61...1,00; p = 0,047), kusjuures lamerakk-kartsinoomi histoloogia korral oli eelis dotsetakseeli kasuks (n=172; 6,2 versus 7,4 kuud, korrigeeritud HR = 1,56; 95 % CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetreksedi ohutusprofiili osas.

Ühest erinevast randomiseeritud 3. faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetreksedi efektiivsusandmed (üldine elulemus, progressioonivaba elulemus) on samasugused nii neil patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui neil, kes olid ilma eelneva dotsetakseelravita (n = 540).

**Tabel 6. Pemetreksedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel ITT populatsioonis**

	<b>Pemetrekseedi</b>	<b>Dotsetakseel</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (k.)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ HR 95 % CI	(,82 ... 1,20)	
▪ Mittehalvemuse p-väärtus (HR)	0,226	
<b>Progressioonivaba elulemus (kuud)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (,82 ... 1,16)	
<b>Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF – kuud)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71...0,997)	
<b>Vastus</b> (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vastuse määr (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 ... 13,2)	8,8 (5,7 ... 12,8)
▪ Haigus stabiilne (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riski suhtarv; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

#### *Mitteväikerakk-kopsuvähk, esimese rea ravi*

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetreksedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetreksed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresmuse (korrigeeritud riski suhtarvuga 0,94; 95 % CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsides ja toetavad PC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli pemetreksedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korrigeeritud riski suhtarv 1,04; 95 % CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetreksedi ja tsisplatiini puhul 30,6 % (95 % CI = 27,3...33,9) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 28,2 % (95 % CI = 25,0...31,4). PVE andmeid kinnitas osaliselt sõltumatu ülevaatus (ülevaatuses valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

Üldisele elulemusele avalduva MVRKV histoloogia mõju analüüs näitas kliiniliselt olulisi erinevusi elulemusele, olenevalt histoloogiast – vt allpool esitatud tabelit.

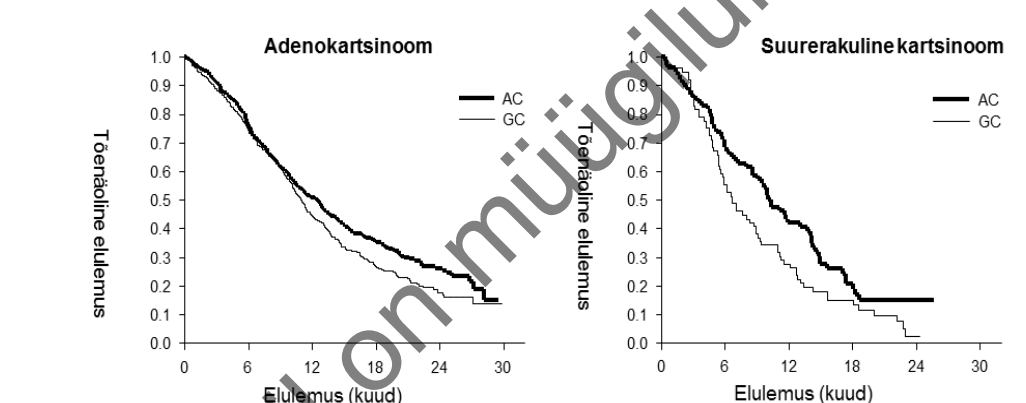
**Tabel 7. Pemtrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esimese rea ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.**

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riski suhtarv (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemtrekseedi + tsisplatiin		gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokartsinoom (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
Suurerakuline (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
Muud (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
Lamerakuline (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

Lühendid: CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatus; N = kogu populatsiooni suurus.

<sup>a</sup> Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riski suhtarvu kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ( $p < 0,001$ ).

#### Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemtrekseedil koos tsisplatiiniga ohutusprofiilide kliiniliselt olulisi erinevusi.

Pemtrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasisid vähem vereülekandeid (16,4 % versus 28,9 %,  $p < 0,001$ ), erütrotsüütide ülekandeid (16,1 % versus 27,3 %,  $p < 0,001$ ) ja trombotsüütide ülekandeid (1,8 % versus 4,5 %,  $p=0,002$ ). Samuti vajasisid need patsiendid vähem erütropoetiini/darbopoetiini (10,4 % versus 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % versus 6,1 %,  $p=0,004$ ) ja rauapreparaatide (4,3 % versus 7,0 %,  $p=0,021$ ) manustamist.

## Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi

### JMEN

Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetekseedi -säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) (n = 441) ning platseebo pluss BSC (n = 222) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsükli esimese rea ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetekseedi sisaldavat esmavaliku ravi ei kasutatud. Kõikidel sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ECOG jõudlusvõime 0 või 1. Patsiendid said säilitusravi kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust mõõdeti alates randomiseerimise hetkest pärast esmavaliku ravi (induktsioonravi) lõppemist. Patsiendid said keskmiselt 5 tsükli säilitusravi pemetekseediga ja 3,5 tsükli platseebot.  $\geq 6$  tsükli sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja  $\geq 10$  ravitsükli pemetekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

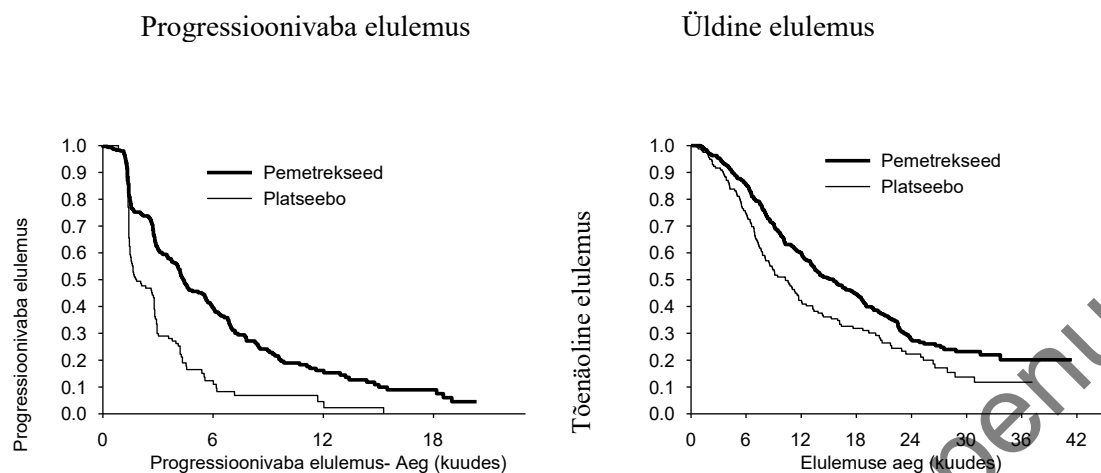
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetekseedi -rühmas platseeborühmaga võrreldes (n = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95 % CI = 0,49...0,73,  $p < 0,00001$ ). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Üldine elulemuse mediaan kõikidel uuringus osalenutel (n = 663) oli 13,4 kuud pemetekseedi -rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,79 (95 % CI = 0,65...0,95;  $p = 0,01192$ ).

Kooskõlas teiste pemetekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemetekseedi -rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,47, 95 % CI = 0,37...0,60,  $p = 0,00001$ . Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 481) oli üldise elulemuse mediaan 15,5 kuud pemetekseedi -rühmas ja 10,3 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,70, 95 % CI = 0,56...0,88,  $p = 0,002$ ). Kui induktsioonfaas kaasa arvata, oli muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel üldise elulemuse mediaan 18,6 kuud pemetekseedi -rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,71, 95 % CI = 0,56...0,88,  $p = 0,002$ ).

Lamerakulise histoloogiaga patsientidelt saadud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse tulemused ei näidanud pemetekseedi eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

**JMEN: Kaplani-Meieri graafikud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse kohta pemetrekseid võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:**



**PARAMOUNT**

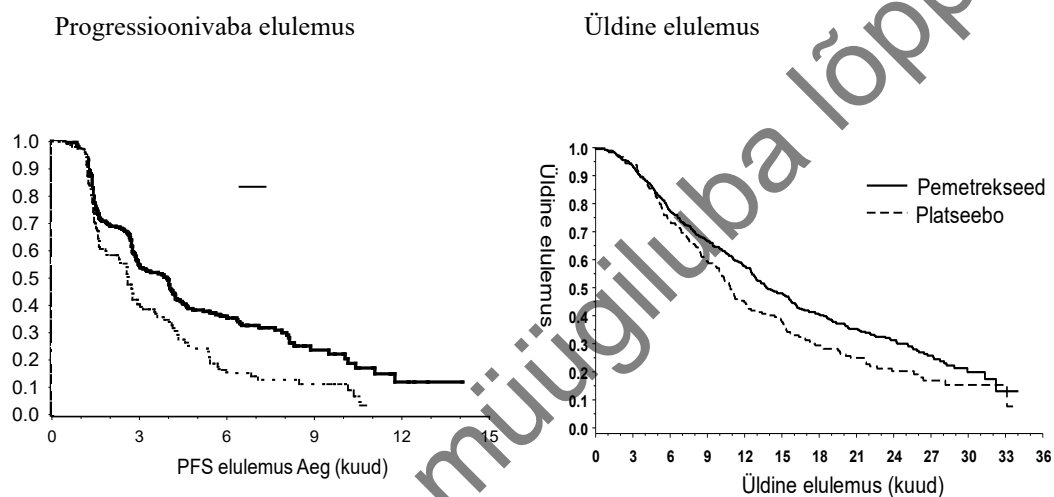
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseid + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC'ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseid kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseid + tsisplatiin induksioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiini induksioonravile randomiseeritud patsientidest saavutas 44,9% täieliku/osalise ravivastuse ning 51,9% patsientidest saavutas ravivastusena haiguse stabiliseerumise. Säilitusraviks randomiseeritud patsientidel oli nõutav ECOG sooritusstaatus 0 või 1. Keskmise aeg pemetrekseedi + tsisplatiin induksioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupis. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induksioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsüklit pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsüklit platseebot. Kokku lõpetas  $\geq 6$  tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1%), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS'i osas statistiliselt olulisemad näitajad võrreldes platseebogrupiga (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskide suhe = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Sõltumatult hinnatud patsientide andmed kinnitavad PFS osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseid + tsisplatiin esimese rea ravina induksioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskide suhe = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).



Pärast pemetrekseedi/tsisplatiin induksioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskisuhe = 0,78, 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7% pemetrekseedi-grupi patsientidest elus või jäid mingil põhjusel jälgimise ajal uuringust välja, võrreldes 21,7% platseebo-grupi patsientidega. Pemetrekseedi suhteline raviefekt oli kõikide alagruppide vahel kooskõlas (sh haiguse staadium, induksioonravi vastus, ECOG PS, suitsetamine, sugu, histoloogia ja vanus) ning sarnane sellega, mida täheldati korrigeerimata OS ja PFS analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiin esimese rea induksioonravist oli üldise elulemuse mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebo grupis 14,0 kuud (riskisuhe = 0,78, 95% CI= 0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseedi -grupis 64,3% ja platseebo grupis 71,7%.

**PARAMOUNT: Kaplan Meieri diagramm - progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS) jätkuva pemetrekseedi säilitusravi *versus* platseebo kasutamisel MVRKV patsientidel, kellel on muu kui valdavalt lamerakuline histoloogia (hinnatud alates randomiseerimisest)**



Pemetrekseedi säilitusravi ohutusprofiilid olid kahes uuringus (JMEN ja PARAMOUNT) sarnased.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohnusta esitama pemetrekseediga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m<sup>2</sup> annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81 % pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerupuudulikkuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseedi metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseedi elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseedi eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 mL/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens 90 mL/min) patsientidel – 3,5 tundi. Kliirens võib samal patsiendil 19,3 % ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samaaegselt manustatav tsisplatiin ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B<sub>12</sub>-vitamiini lisamine ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetikat.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pemetrekseedi manustamine tiinetele hiirtele põhjustas embrüonaalse elulemuse langust, loote kaalu langust, mõnede skeletistruktuuride mittetäielikku luustumist ja suulaelõhet.

Pemetrekseedi manustamine isashiirtele põhjustas reproduktsioonitoksilisust, mis avaldus viljakuse languse ja testiste atroofiana. Üheksa kuud veenisiseid boolussüste saanud jahikoortel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseedi võib kahjustada meeste fertiilsust. Naiste fertiilsust ei uuritud.

Pemetrekseedi mutageensust ei tuvastatud *in vitro* kromosomaalaberratsiooni testis hiina hamstri munasarjarakuga ega Ames'i testis. Hiirtega läbiviidud *in vivo* mikrotouma testid tõestasid, et pemetrekseedi on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)  
Soolhape (pH korrigeerimiseks)  
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

### 6.2 Sobimatus

Pemetrekseedi on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda Pemetrexed Lilly infusioonilahused mingeid mikroobivastaseid säilitusaineid. Pemetrekseedi valmistatud lahuse ja infusioonilahuste keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapitemperatuuril. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist ja kummikorgiga suletud viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi.  
Pakendis 1 viaal.

### Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist ja kummikorgiga suletud viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi.  
Pakendis 1 viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Lilly viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

### 3. Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

### Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskestast rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainete puhul.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/15/1034/001  
EU/1/15/1034/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 14. september 2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lilly France  
Zone Industrielle  
2 Rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Prantsusmaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügilubaalõppenud

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
pemetrekseed

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

**3. ABIAINED**

Mannitool, soolhape, naatriumhüdroksiid (lisateavet vt pakendi infolehest).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1034/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
pemetrekseed  
Veenisiseseks kasutamiseks.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
pemetrekseed

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist sisaldab iga vial 25 mg/mL pemetrekseedi.

**3. ABIAINED**

Mannitool, soolhape, naatriumhüdroksiid (lisateavet vt pakendi infolehest).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 vial

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1034/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed  
Veenisiseseks kasutamiseks.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

500 mg

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

#### Pemetrekseed

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pemetrexed Lilly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Lilly kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed Lilly't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed Lilly't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Pemetrexed Lilly ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Lilly on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

Pemetrexed Lilly't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi –(see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

Pemetrexed Lilly't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kauglearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

Pemetrexed Lilly't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kauglearenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Pemetrexed Lilly't kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kauglearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat kasutatud teist keemiaravimit.

#### 2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Lilly kasutamist

##### Ärge kasutage Pemetrexed Lilly't

- kui te olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga, siis peate Pemetrexed Lilly-ravi ajaks imetamise katkestama.
- kui olete hiljuti saanud või teile hakatakse tegema vaktsinatsiooni kollapalaviku vastu.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Lilly võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest te võib-olla ei tohi Pemetrexed Lilly't saada.



Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed Lilly't manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

Kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, siis rääkige sellest arstile, sest seoses Pemetrexed Lilly-raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Pemetrexed Lilly'ga võib see tekitada halva reaktsiooni.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud südamehaigus.

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, siis võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne Pemetrexed Lilly-ravi algust.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, sest puudub selle kasutamiskogemus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja Pemetrexed Lilly**

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen) –, siis rääkige sellest arstile. MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Lilly infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te neid tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVR.

Palun öelge oma arstile või haigla apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **Rasedus**

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis **rääkige sellest arstile**. Pemetrexed Lilly kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Lilly kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Lilly-ravi ajal peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

### **Imetamine**

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile. Imetamine tuleb Pemetrexed Lilly kasutamise ajaks lõpetada.

### **Fertiilsus**

Meestel soovitatakse oma arstiga enne ravi alustamist konsulteerida sperma konserveerimise suhtes. Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Lilly'ga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Lilly'ga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Lilly'ga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Enne ravi algust võib olla vajalik nõustamine sperma säilitamise võimaluste osas.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pemetrexed Lilly võib teis tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

## **Pemetrexed Lilly sisaldab naatriumi**

### Pemetrexed Lilly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### Pemetrexed Lilly 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,7 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Pemetrexed Lilly't kasutada**

Pemetrexed Lilly annus on 500 milligrammi teie kehapiinna iga ruutmeetri kohta. Teie keha pindala väljaarvutamiseks mõõdetakse teie pikkust ja kehakaalu. Arst kasutab teile vajaliku annuse väljaarvutamiseks teie keha pindala. Olenevalt teie vererakkude hulgast ja üldseisundist, võib annust kohandada või ravi edasi lükata. Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst on Pemetrexed Lilly pulbri seganud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

Pemetrexed Lilly't manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Pemetrexed Lilly't kasutatakse koos tsisplatiiniga:

Arst või haigla apteeker arvutab välja teile vajaliku annuse, lähtuvalt teie pikkusest ja kehakaalust. Ka tsisplatiini manustatakse veeniinfusioonina, ning seda tehakse ligikaudu 30 minutit pärast Pemetrexed Lilly infusiooni lõppu. Tsisplatiini infusioon kestab ligikaudu 2 tundi.

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid): arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Pemetrexed Lilly-ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid: Pemetrexed Lilly kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiini) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas Pemetrexed Lilly kasutamise ajal. Enne Pemetrexed Lilly esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed Lilly viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed Lilly manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed Lilly 3 ravikuurile) tehakse teile B<sub>12</sub>-vitamiini (1000 mikrogrammi) süst. B<sub>12</sub>-vitamiini<sub>2</sub> ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate endal mõnda järgmistest toimetest:

- Palavik või infektsioon (vastavalt sage või väga sage): kui teie kehatemperatuur on 38° C või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla langenud, mis on väga sage). Infektsioon (sepsis) võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Kui teil tekib valu rinnus (sage) või suureneb südame löögisagedus (aeg-ajalt).

- Kui teil tekivad valu, punetus, turse või haavandid suus (väga sage).
- Allergiline reaktsioon: kui teil tekib nahalööve (väga sage) / kipitus või kihelus (sage) või palavik (sage). Harva võivad nahareaktsioonid olla tõsised ja lõppeda surmaga. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib raske lööve või sügelus, või villid (Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs).
- Kui tunnete väsimust, jõuetust, hakkate kergesti hingeldama või kui olete kahvatu (sest teie hemoglobiini tase võib olla madalam, mis on väga sage).
- Kui teil esineb igemete, nina või suu limaskesta veritsust või kestvaid verejookse, uriin on punakas või roosakas või tekivad ootamatud verevalumid (kuna teie trombotsüütide arv võib olla langenud, mis on sage).
- Kui teil tekib äkiline õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Kõrvaltoimeteks võivad veel olla:

*Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)*

Infektsioon

Farüngiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulootsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv

Valgete vereliblede väike arv

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

*Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)*

Veremürgitus

Palavik koos neutrofiilsete granulootsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väikese arvuga

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

Motoorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada lihasnõrkust ja -atroofiat (kärbus), peamiselt kätes ja jalgades

Sensorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada tundlikkuse kadumist, põletavat valu ja ebakindlat kõnnakut

Pearinglus

Silma sidekesta ehk konjunktivi (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) põletik

Silmade kuivus

Vesised silmad

Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus

Silmalaugude turse

Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu

Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)

Ebakorrapärane südamerütm

Seedehäire

Kõhukinnisus

Kõhuvalu

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Naha liigpigmentatsioon

Naha sügelus  
Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda  
Juuste väljalangemine  
Nõgestõbi  
Neerutalitluse lakkamine  
Neerutalitluse halvenemine  
Palavik  
Valu  
Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid  
Valu rindkeres  
Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

*Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)*  
Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute väike arv  
Insult  
Sellist tüüpi insult, mille puhul ajuarter ummistub  
Koljusisene verejooks  
Stenokardia (valu rindkeres, mis on tingitud südamelihase verevarustuse halvenemisest)  
Südamelihase infarkt  
Südame pargarterite ahenemine või ummistumine  
Kiirenenud südamerütm  
Jäsemete verevarustuse puudulikkus  
Kopsuarteri ummistumine  
Kopsude välispinda katva kihi põletik ja armistumine, millega kaasnevad hingamisprobleemid  
Heleda vere eritus pärakust  
Seedetrakti verejooks  
Soolerebend  
Söögitoru limaskesta põletik  
Jämesoole limaskesta põletik, millega võib kaasneda verejooks soolest või pärasoolest (seda on täheldatud ainult tsisplatiini samaaegsel kasutamisel)  
Kiiritusravist tingitud söögitoru limaskesta põletik, turse, punetus ja erosioon  
Kiiritusravist tingitud kopsupõletik

*Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)*  
Vere punaliblede lagunemine  
Anafülaktiline šokk (raske allergiline reaktsioon)  
Maksapõletik  
Naha punetus  
Nahalööve, mis tekib eelnevalt kiiritusravi saanud piirkonnas

*Väga harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st)*  
Naha ja pehmete kudede infektsioonid  
Stevensi-Johnsoni sündroom (sellist tüüpi raskekujuline naha ja limaskestade reaktsioon, mis võib olla eluohtlik)  
Toksiline epidermaalne nekrolüüs (sellist tüüpi raske nahareaktsioon, mis võib olla eluohtlik)  
Autoimmuunhaigus, mille tagajärjel tekivad nahalööbed ja -villid jalgadel, kätel ja kõhupiirkonnas  
Nahapõletik, mida iseloomustab vedelikuga täidetud villide teke  
Naha haprus, villid ja erosioonid ning naha armistumine  
Peamiselt alajäsemete punetus, valu ja turse  
Naha ja nahaaluse rasvkoe põletik (pseudotselluliit)  
Nahapõletik dermatiit  
Naha muutumine põletikuliseks, sügelevaks, punetavaks, lõhenevaks ja karedaks  
Intensiivselt sügelevad laigud

*Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*  
Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm  
Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorukesi vooderdavate epiteelirakkude surm

Teil võib tekkida ükskõik missugune neist sümptomitest ja/või seisunditest. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, siis rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Kui teile teeb muret mõni kõrvaltoime, rääkige sellest arstile.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Pemetrexed Lilly't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahustatud ravim ja infusioonilahus: Ravimit tuleb kasutada kohe pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi lahuse ja infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul, säilitatuna külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

See ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Pemetrexed Lilly sisaldab:**

Toimeaine on pemetrekseed.

Pemetrexed Lilly 100 mg: Iga viaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pemetrexed Lilly 500 mg: Iga viaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi. Enne manustamist peab meditsiinitöötaja lahust veel lahjendama.

Abiained on mannitool (E421), soolhape ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2 „Pemetrexed Lilly sisaldab naatriumi“).

### **Kuidas Pemetrexed Lilly välja näeb ja pakendi sisu**

Pemetrexed Lilly on kummist sulguriga, klaasist viaalis paiknev infusioonilahuse kontsentraadi pulber. Pemetrexed Lilly on valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Holland

**Tootja**

Lilly France S.A.S.  
rue du Colonel Lilly  
F-67640 Fegersheim  
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91-663 50 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 6 7364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Infoleht on viimati uundatud <{KK/AAAA}>**

Tāpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on mūūgiluba lōppenud

-----  
Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

#### Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Lilly viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Pemetrexed Lilly 100 mg:  
Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.  
Pemetrexed Lilly 500 mg:  
Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringeri laktaadilahus ja Ringeri lahus.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate silmaga nähtavat rikkumist.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel:** Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainete puhul.