

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Iga vial sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Üks vial sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom:

ALIMTA koos tsisplatiiniga on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kel esineb mitteresetseeritav pleura maligne mesoteliom.

Mitteväikeserakuline kopsuvähk:

ALIMTA koos tsisplatiiniga on näidustatud valikraviks patsientidel, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikeserakuline kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

ALIMTA on näidustatud monoterapiiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikeserakulise kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

ALIMTA monoterapia on näidustatud teise valiku ravina patsientidele, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikeserakuline kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

ALIMTA kombinatsioonis tsisplatiiniga

ALIMTA soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisese infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² 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).

ALIMTA monoteerapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikeserakulise kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on ALIMTA soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisese 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 µg) multivitamiini. 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 vitamiini B₁₂ (1000 µg). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgnevaid vitamiin B₁₂ 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 ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\,000$ rakku/mm³.

Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

Üldbilirubiin peab olema $\leq 1,5$ korda normi ülemisest piirist. Alkaalfosfataas (AP), aspartaataminotransferaas (ASAT või SGOT) jaalaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda normi ülemisest piirist. Alkaalfosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 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 taasalustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad ALIMTA monoteerapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel ALIMTA (üksikuna või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta — hematoloogiline toksilisus	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv ≥ 50 000 /mm ³	75 % eelmisest annusest (nii ALIMTA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii ALIMTA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 / mm ³ verejooksu puhul ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50 % eelmisest annusest (nii ALIMTA kui tsisplatiin).

^a Need kriteeriumid vastavad Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldiste kriteeriumide (CTC v2,0; NCI 1998) definitsioonile ≥ CTC 2. astme verejooks.

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

Tabel 2 – Annuse muutmise tabel ALIMTA (üksikuna või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	ALIMTA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
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

^a Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b välja arvatud neurotoksilisus

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

Tabel 3 – ALIMTA (üksikuna või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel– neurotoksilisus		
CTC^a aste	ALIMTA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0...1	100 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest
2	100 % eelmisest annusest	50 % eelmisest annusest

^a Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

ALIMTA-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kaht annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähte ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi koheselt 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.

Pediaatriline populatsioon

Puudub ALIMTA asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitte-väikerakk 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 ≥ 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, kelle 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 spetsiifiliselt uuritud.

Manustamisviis

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

Ettevaatusabinõusid, mida tuleb järgida enne ALIMTA käsitlemist või manustamist, ning ALIMTA manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise 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 ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvil ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja vitamiin B₁₂, 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 vitamiin B₁₂ (vt lõik 4.2).

Eelnevalt kortikosteroidravi mittesaanud 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 sellistel 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 päevas) 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-te 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 lõik 4.3 ja 4.5).

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsel mees peab soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitav 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 ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu 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

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

ALIMTA 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 aminoglükosiidide, lingudiureetikumide, platiinühendite, tsüklosporiini) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

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

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

Kerge või 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-te nagu piroksikaam või rofekoksiibiga, tuleb kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmine katkestada vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4). Kui MSPVR'te 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 mikroosoomidega 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 antikoagulaativset ravi. Kuna verehübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoime, siis tuleb INR (International Normalised Ratio/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) sagedamini jälgida, kui patsienti on otsustatud samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega ravida.

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

Samaaegne kasutamine mittesoovitav: 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. Tuleks kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid.

Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning last mitte viljastada.

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 käsitsemise 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, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; 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 ^a Farüngiit	Sepsis ^b			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 Pearinglus	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 ^c			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia Interstitsiaalne pneumoniit ^{bd}			

Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudotselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiini kliirensi vähenemine Vere kreatiiniisisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreeksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				

Uuringud		Gamma-glutamüül-transferraasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekkefenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõpev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt alajäsemetel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 / foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

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

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferraasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polügluglutamaadid 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. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ALIMTA-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (vt lõik 4.2).

Kliiniline efektiivsus:

Mesoteliom

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesoteliomiga, eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustati ALIMTA't ja tsisplatiini või ainult tsisplatiini, näitas, et patsientidel, keda raviti ALIMTA ja tsisplatiini kombinatsiooniga, esines kliiniliselt märkimisväärne 2,8-kuuline paremus keskmise elulemuse osas, võrreldes tsisplatiini monoterapiat saanutega.

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt foolhapet ja vitamiin B₁₂ madalaid annuseid. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritud määratud uuringuravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhapet ja vitamiini B₁₂ (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused:

Tabel 5. ALIMTA ja tsisplatiini efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maliigse mesotelioomi korral

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
	ALIMTA/ tsisplatiin (N = 226)	Tsisplatiin (N = 222)	ALIMTA/ tsisplatiin (N = 168)	Tsisplatiin (N = 163)
Keskmine üldelulemus (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)
Rea p-väärtus ^a	0,020		0,051	
Keskmine 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)
Rea p-väärtus ^a	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)
Rea p-väärtus ^a	0,001		0,001	
Üldine ravivastus ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

^a p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

^b ALIMTA/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167)

Kopsuvähi sümptomite skaalat kasutades ilmnes, et ALIMTA/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga 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 ALIMTA/tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesoteliomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult ALIMTA'ga. ALIMTA't annuses 500 mg/m² uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1 %.

Mitteväikeserakuline kopsuvähk, teise valiku ravi

ALIMTA't dotsetakseeliga võrdlev multitsentriline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas

keskmist elulemust – ALIMTA patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud ALIMTA't. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli ALIMTA 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 ALIMTA ohutusprofili osas.

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

Tabel 6. ALIMTA ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientide ITT populatsioonil

	ALIMTA	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ keskmine (k.)	8,3	7,9
▪ keskmise 95 % CI	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ HR 95 % CI	(.82 ... 1,20)	
▪ Mittehalvemuse p-väärtus (HR)	,226	
Progressioonivaba elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Keskmine	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (.82 ... 1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF – kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Keskmine	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (.71 ... ,997)	
Vastus (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.

Mitteväikeserakuline kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi ALIMTA't ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikeserakuline kopsuvähk (MVRKV), näidati, et ALIMTA koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonil n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresuse (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 populatsioonil. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonil. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli ALIMTA 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 ALIMTA 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 (ülevaatuks valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

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

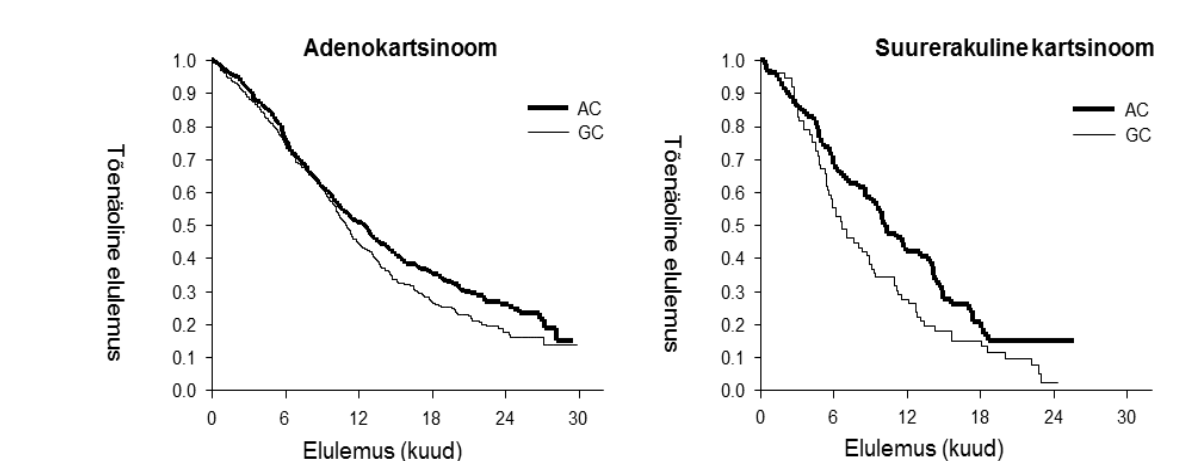
Tabel 7. ALIMTA + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikeserakulise kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldelulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riski suhtarv (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	ALIMTA + 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.

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

Kaplani-Meieri graafikud üldsuresuse kohta histoloogia alusel



Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud ALIMTA'1 koos tsisplatiiniga ohutusprofiilide kliiniliselt olulisi erinevusi.

ALIMTA ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid vähem vereülekanedeid (16,4 % versus 28,9 %, $p < 0,001$), erütrotsüütide ülekanedeid (16,1 % versus 27,3 %, $p < 0,001$) ja trombotsüütide ülekanedeid (1,8 % versus 4,5 %, $p=0,002$). Samuti vajasid 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.

JMEN

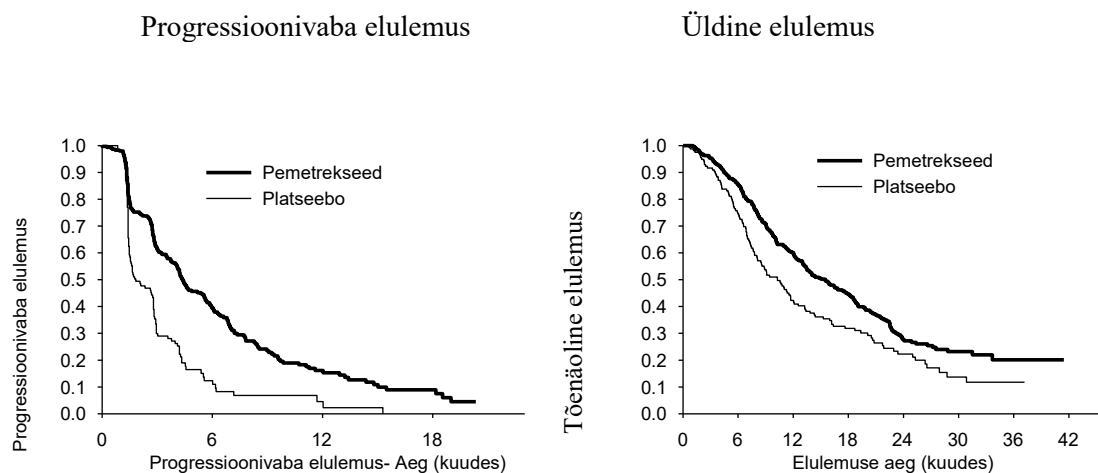
Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi ALIMTA-säilitusravi pluss parima toetusravi (BSC) (n = 441) ning platseebo pluss BSC (n = 222) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsüklit esmavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. ALIMTA't 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 tsüklit säilitusravi ALIMTA'ga ja 3,5 tsüklit platseebot. ≥ 6 tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsüklit ALIMTA'ga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist ALIMTA-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. Keskmine üldine elulemus (OS) kõikidel uuringus osalenutel (n = 663) oli 13,4 kuud ALIMTA-rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,79 (95 % CI = 0,65...0,95; p = 0,01192).

Kooskõlas teiste ALIMTA uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikeserakulise kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud ALIMTA-rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,47, 95 % CI = 0,37...0,60, p = 0,00001. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel (n = 481) oli keskmine üldine elulemus 15,5 kuud ALIMTA-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 mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel keskmine üldine elulemus 18,6 kuud ALIMTA-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 ALIMTA eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud ALIMTA ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

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



PARAMOUNT

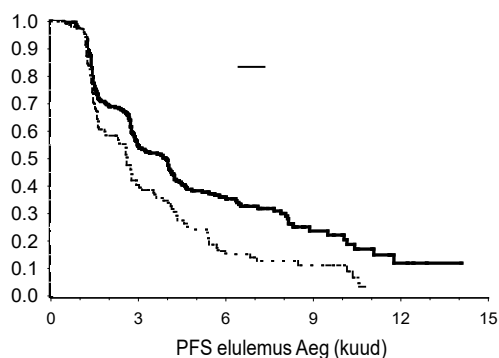
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles ALIMTA + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC'ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi ALIMTA kombinatsioonis tsisplatiiniga. ALIMTA + tsisplatiin induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. ALIMTA + tsisplatiini induktsioonravile 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. Keskmine aeg ALIMTA + tsisplatiin induktsioonravi 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 (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsüklit ALIMTA säilitusravi ja 4 tsüklit platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi ALIMTA'ga 169 patsienti (47,1%), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit ALIMTA'ga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. ALIMTA grupis olid PFS'i osas statistiliselt olulised paremad 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 ALIMTA + tsisplatiin esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud ALIMTA grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskide suhe = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

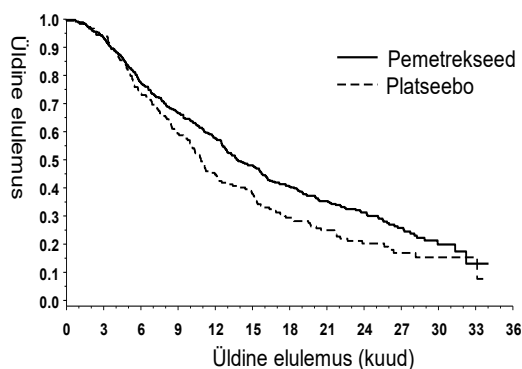
Pärast ALIMTA/tsisplatiin induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi ALIMTA'ga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskisuhe = 0,78, 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7% ALIMTA-grupi patsientidest elus või jäid mingil põhjusel jälgimise ajal uuringust välja, võrreldes 21,7% platseebo-grupi patsientidega. ALIMTA suhteline raviefekt oli kõikide alagruppide vahel kooskõlas (sh haiguse staadium, induktsioonravi 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 ALIMTA patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates ALIMTA/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli OS mediaan ALIMTA grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskisuhe = 0,78, 95% CI= 0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli ALIMTA-grupis 64,3% ja platseebo grupis 71,7%.

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

Progressioonivaba elulemus



Üldine elulemus



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

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/m² annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81 % pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerupuudulikkuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algasel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini 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 vitamiin B₁₂ 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 veenisiseseid boolussüste saanud jahikoortel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada meeste fertiilsust. Naiste fertiilsust ei uuritud.

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

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Soolhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsiliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Kuna puuduvad teised sobivusuuringud, siis seda preparaati ei tohi segada teiste toodetega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Ravim lahustatud kujul ja infusioonilahused

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda vedeldatud ALIMTA ja infusioonilahused mingeid mikroobivastaseid säilitusaineid. Tõestatud on vedeldatud pemetrekseedi ja infusioonilahuste keemilist ja füüsilist stabiilsust 24 tunni jooksul jahutatult. Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks toodet koheselt kasutada. Kui preparaati koheselt ei kasutata, siis valmislahuse kasutamisele eelnev säilitusaeg ja –tingimused jäävad kasutaja vastutusele ning ei tohiks olla kauem kui 24 tundi temperatuuril 2°C...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

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

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

Pakendis 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

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

ALIMTA 100 mg

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

ALIMTA 500 mg

Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 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, kusjuures värvus ei mõjuta toote kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) 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 uurida 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 peske nahka otsekohe 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 ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/290/001

EU/1/04/290/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20. september 2004

Müügiloa uuendamise kuupäev: 20. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• 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.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist (vt pakendi infolehte) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, soolhape, naatriumhüdroksiid (lisainfot 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

Lahustatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Hävitage kasutamata ravim vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/290/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, 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)

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed
Veenisiseseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Lahustatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist (vt pakendi infolehte) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, soolhape, naatriumhüdroksiid (lisainfot 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

Lahustatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Hävitage kasutamata ravim vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/290/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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)

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed
Veenisiseseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Lahustatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ALIMTA 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 ALIMTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ALIMTA kasutamist
3. Kuidas ALIMTA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ALIMTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ALIMTA ja milleks seda kasutatakse

ALIMTA on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

ALIMTA't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi vastu - see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda - patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

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

ALIMTA't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugle arenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast kemoteeraapiat suuremalt jaolt muutumatuks.

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

2. Mida on vaja teada enne ALIMTA kasutamist

Ärge kasutage ALIMTA't

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ALIMTA 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 ALIMTA'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 ALIMTA'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 ALIMTA-raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaksineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos ALIMTA'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 ALIMTA-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 ALIMTA

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-tekst) 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 ALIMTA 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, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**. ALIMTA kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal ALIMTA kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. ALIMTA-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui te imetate, pidage nõu oma arstiga. Imetamine tuleb ALIMTA kasutamise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi ALIMTA'ga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi ALIMTA'ga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi ALIMTA'ga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. ALIMTA võib mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ALIMTA võib teie tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitsemisel eriti ettevaatlik.

ALIMTA sisaldab naatriumi

ALIMTA 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

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

ALIMTA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi 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 ALIMTA't kasutada

ALIMTA 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 ALIMTA pulbri seganud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

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

Kui ALIMTA't kasutatakse koos tsisplatiiniga, siis:

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 ALIMTA 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 ALIMTA-ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid: ALIMTA kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiini) või seda sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitamiini, mida peate võtma üks kord päevas ALIMTA kasutamise ajal. Enne ALIMTA esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast ALIMTA viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. ALIMTA manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab ALIMTA 3 ravikuurile) tehakse teile vitamiin B₁₂ süst (1000 mikrogrammi). Vitamiin B₁₂ 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 otsekohe 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).

ALIMTA kõrvaltoimeteks võivad veel olla:

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

Infektsioon

Farüngiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulotsüütide (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 granulotsüütide (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 konjunktiivi (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 pärgarterite ahenemine või ummistumine
Südame rütmi kiirenemine
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)
Toksiiline 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 ALIMTA't säilitada

Hoida 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 vahetult pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi lahuse ja tema infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul, säilitatuna jahedas.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ALIMTA sisaldab:

Toimeaine on pemetrekseed.

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

ALIMTA 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, soolhape ja naatriumhüdrosiid.

Kuidas ALIMTA välja näeb ja pakendi sisu

ALIMTA on viaalis paiknev infusioonilahuse kontsentradi pulber. ALIMTA 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 müügiloo 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
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

Icerpharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

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

<-----

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik ALIMTA viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. ALIMTA 100 mg:
Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 25 mg/ml.
ALIMTA 500 mg:
Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 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, kusjuures värvus ei mõjuta toote kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) 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 laktaadi ja Ringeri lahusega.
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 käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka otsekohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilti. Pemetrekseedi ekstravasatsiooniga puudub spetsiifiline antidoot. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilti mitteteketavate ainete puhul.