

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Ištirpinus miltelius (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai arba kieta masė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas pirmaeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta antraeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

Dozavimas

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina

Rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojamą 75 mg/m² KPP cisplatinos dozę reikia pradėti infuzuoti praėjus maždaug 30 minučių nuo pemetreksedo infuzijos pabaigos ir suleisti per 2 valandas pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Pacientai turi vartoti reikiamus vaistinius preparatus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos (žr. skyrių 6.2 ir specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² KPP. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

Parengiamasis gydymas

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių).

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksedu gydomi pacientai turi papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių), gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų) per parą. Būtina išgerti ne mažiau kaip penkias folio rūgšties dozes per paskutines septynias dienas prieš pirmą pemetreksedo dozę, vartojimą reikia tęsti viso gydymo kurso metu ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus pacientui į raumenis reikia suleisti vitamino B12 (1 000 mikrogramų). Kitas vitamino B12 dozes galima leisti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

Stebėjimas

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtini prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų ≥ 100000 ląstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti $\leq 1,5$ karto didesnė už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST arba SGOT) ir alaninaminotransferazės (ALT arba SGPT) aktyvumas turi būti ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas ≤ 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą yra priimtinas tuo atveju, jeigu kepenys pažeistos naviko.

Dozės keitimas

Prieš pradėdant kitą ciklą, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į mažiausią kraujo ląstelių skaičių arba ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauja. Atsigavusį pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Fresenius Kabi arba juo kartu su cisplatina.

1 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50000 mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ , nepaisant mažiausio ANS	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ ir kraujavimas ^a , nepaisant mažiausio ANS	50% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)

^a šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.; NVI 1998) apibrėžimą \geq BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškia \geq kaip 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia nutraukti gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradėdant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė. Pemetrexed Fresenius Kabi (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a, b}		
	Pemetreksedo dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
3 arba 4 laipsnio mukozitas	50% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

^b Išskyrus neurotoksinį poveikį

Jeigu yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Fresenius Kabi ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistiniais preparatais reikia nutraukti.

3 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neutoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetrexed Fresenius Kabi dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
0-1	100% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės
2	100% ankstesnės dozės	50% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

Gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi reikia nutraukti, jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui pasireiškė bet koks hematologinis arba nehematologinis 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, o pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.

Senyviems pacientams

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų arba vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamo poveikio pavojus negresia, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

Vaikų populiacija

Pemetrexed Fresenius Kabi netinka vartoti vaikų populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiąštelinis plaučių vėžys.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

(Pagal standartinę *Cockroft ir Galt* formulę arba filtracijos glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu serume metodu): pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) arba bendro bilirubino koncentracijos ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Tačiau specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi (pvz., bilirubino koncentracija $> 1,5$ karto didesnė už viršutinę normos ribą ir (arba) aminotransferazių aktyvumas > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (nėra metastazių kepenyse) arba > 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (yra metastazių kepenyse)), neatlikta.

Vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi reikia sulašinti į veną per 10 min. pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Fresenius Kabi, nurodytos 6.6 skyriuje.

Pemetrexed Fresenius Kabi ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Gydymo pemetreksedu metu skiepijimas geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti vaistiniu preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusių ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš gydymą buvo vartota folio rūgštis ir vitamino B₁₂, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilios neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija atvejų). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems pacientams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgštis ir vitamino B₁₂, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu kortikosteroidų nevartojo, pasireiškusias odos reakcijas. Prieš gydymą vartojamas deksametazonas (arba kitas kortikosteroidas) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas nesiekia 45 ml/min., iširta per mažai. Todėl pacientų, kurių kreatinino klirensas < 45 ml/min. pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), tokių kaip ibuprofenas ir acetilsalicilo rūgštis (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Pranešimų apie sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejus buvo gydant vien tik pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais. Daug pacientų, kuriems toks poveikis pasireiškė, turėjo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradėdami gydyti buvusią hipertenziją arba cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistinių preparatų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių

išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ektmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros eksudacijos arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai ištirtas.

II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabilium skysčio kiekiu trečioje ektmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ektmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ektmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinai.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinasi, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (ar) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydant pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksinais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos funkcija paprastai būna susilpnėjusi, todėl gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis jų skiepyti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba vengti lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermų saugojimo spermų banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija (žr. 4.6 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukulto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviesiems spinduliams didinančiais vaistinėmis preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš kelias savaites arba metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Didžioji pemetreksedo dalis nepakitusia forma eliminuojama pro inkstus kanalėlių sekrecijos būdu, mažesnė dalis – glomerulų filtracijos būdu. Kartu vartojant nefrotoksinį poveikį darančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, kilpinius diuretikus, platinos darinius, ciklosporiną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Tokius vaistinių preparatų derinius reikia vartoti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Kartu vartojant preparatus, kurie irgi sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidą, peniciliną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai. Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) dozės, pvz., ibuprofeno $> 1\ 600$ mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ($\geq 1,3$ g per parą) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reiškinių. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnės NVPNU ar acetilsalicilo rūgšties dozės kartu su pemetreksedu reikia skirti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti kartu vartoti pemetreksedo ir NVPNU (tokių kaip ibuprofenas) arba didelių acetilsalicilo rūgšties dozių 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu arba rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, jų vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu būtina skirti NVPNU, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl toksiškumo, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Pemetreksedas kepenyse mažai metabolizuojamas. Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomas nustatyta, kad pemetreksedas vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai slopinti neturėtų.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams vaistiniams preparatams

Vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama pacientą gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

Draudžiami deriniai

Geltonosios karštligės vakcina: mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai

Gyvosios susilpnintos vakcinos (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama): sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielite) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Pemetreksedu gydomos vaingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudoti kontraceptines priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus vaistinio preparato naudos motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedo išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujimų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Pemetreksedo vartojančios moterys turi nutraukti žindymą (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Dėl gydymo pemetreksedu sukulto nuolatinio nevaisingumo galimybės, vyrams reikia patarti, kad prieš gydymo pradžią jie kreiptųsi konsultacijos dėl spermos išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad pasireiškus tokiam reiškiniai nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių aktyvumo padidėjimas, plikimas, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys apie cisplatinos bei pemetreksedo derinio ir vienos cisplatinos sukeltą nepageidaujamą poveikį, pastebėtą >5% pacientų, dažnį ir sunkumą. Cisplatinos bei pemetreksedo deriniu gydyti 168 mezotelioma sergantys pacientai, o vien cisplatiną – 163 pacientai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu. Abiejų grupių pacientai, anksčiau nevartoję chemoterapinių preparatų, visą laiką papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B₁₂.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas ir cisplatiną		Cisplatiną	
			(N=168)		(N=163)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Sensorinė neuropatija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Dažnas	Skonio jutimo	7,7	0,0***	6,1	0,0***

		sutrikimas				
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas	5,4	0,0	0,6	0,0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vėmimas	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitas ar faringitas	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pykinimas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Vidurių užkietėjimas	11,9	0,6	7,4	0,6
	Dažnas	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas	16,1	0,6	4,9	0,0
		Nuplikimas	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinino klirensa sumažėjimas**	16,1	0,6	17,8	1,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	47,6	10,1	42,3	9,2

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui, išskyrus teiginį „kreatinino klirensa sumažėjimas“

** kuris kildinamas iš teiginio „kiti inkstų/urogenitaliniai“

*** Pagal Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinų, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra inkstų nepakankamumas, infekcija, karščiavimas, febrili neutropenija, AST, ALT ir GGT aktyvumo padidėjimas, dilgėlinė bei krūtinės skausmas.

$< 1\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksiškumas pagal BTK yra aritmija ir motorinė neuropatija.

Lentelėje pateikti nepageidaujamo poveikio, pastebėto $> 5\%$ tiriamųjų, dažnis ir sunkumas. Stebėti 265 pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti pemetreksedo kartu su folio rūgštimi ir vitaminu B₁₂, ir 276 – vartoti vieno docetakselio. Visi pacientai sirgo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiažsteliniu plaučių vėžiu ir jau buvo gydyti chemoterapiniais vaistiniais preparatais.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas		Docetakselis	
			N=265		N=276	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	19,2	4,2	22,1	4,3
	Dažnas	Trombocitų kiekio sumažėjimas	8,3	1,9	1,1	0,4
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vėmimas	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitas ar faringitas	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pykinimas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Dažnas	Vidurių užkietėjimas	5,7	0,0	4,0	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	SGPT (ALT) aktyvumo padidėjimas	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) aktyvumo padidėjimas	6,8	1,1	0,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas arba pleiskanojimas	14,0	0,0	6,2	0,0
	Dažnas	Niežėjimas	6,8	0,4	1,8	0,0
		Nuplikimas	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	34,0	5,3	35,9	5,4
	Dažnas	Karščiavimas	8,3	0,0	7,6	0,0

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ atsitiktiniu imčių būdu atrinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra infekcija be neutropenijos, febrili neutropenija, alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, kreatinino kiekio padidėjimas, motorinė neuropatija, sensorinė neuropatija, daugiaformė eritema ir pilvo skausmas.

< 1% atsitiktiniu imčių būdu pasirinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškė kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK, įskaitant supraventrikulines aritmijas.

Trijų 2 fazės ir 3 fazės tyrimų duomenimis, kliniškai svarbus 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis laboratoriniams rodmenims vartojant vieno pemetreksedo buvo panašus (n = 164) į aprašytą anksčiau, išskyrus neutropeniją (12,8 %, palyginti su 5,3 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą (15,2 %, palyginti su 1,9 %). Šiuos skirtumas greičiausiai lėmė pacientų įvairovė: 2 fazės tyrimuose dalyvavo ir chemoterapiniais preparatais negydyti, ir didelėmis jų dozėmis gydyti krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems prieš pradėdant gydyti kepenyse buvo metastazių ir (arba) kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo nenormalūs.

Toliau esančioje lentelėje pateiktas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamo vaistinio preparato ir kuris pasireiškė > 5% iš 839 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 830 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir gemcitabino deriniu, dažnis ir sunkumas. Visiems tyrimo dalyvavusiems pacientams buvo taikoma pradinė lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV terapija ir abiejų grupių tiriamiesiems buvo visiškai papildytas folio rūgšties ir vitamino B12 kiekis organizme.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksedas ir cisplatina		Gemcitabinas ir cisplatina	
			(N=839)		(N=830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	17,8*	4,8*	20,6*	7,6*
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Skonio jutimo sutrikimas	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas / faringitas	13,5	0,8	12,4	0,1
		Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6

	Dažnas	Dispepsija / rėmuo	5,2	0,1	5,9	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Plikimas	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	6,6	0,1	8,0	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

* P reikšmė < 0,05 gydymo pemetreksedu/cisplatina, palyginti su gemcitabinu/cisplatina, naudojant Fisher Exact testą.

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) kiekvieno laipsnio toksiškumui.

*** Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio.

Visų reiškinų, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo AST aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas, infekcinė liga, febrili neutropenija, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, dehidracija, konjunktyvitas ir kreatinino klirens sumažėjimas. Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo GGT aktyvumo padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

Nepriklausomai nuo lyties visiems pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams kliniškai reikšmingas toksiškumas buvo panašus.

Toliau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris, kaip manoma, galėjo priklausyti nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: n = 663) ir tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: N = 539) tyrimų metu pasireiškė $> 5\%$ iš 800 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamiesiems gydymas buvo visiškai papildytas folio rūgštimi ir vitaminu B12.

Organų sistemų klasė	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas***		Placebas***	
			(N=800)		(N=402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	18,06	4,5	5,2	0,5
	Dažnas	Leukocitų kiekio sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų	8,4	4,4	0,2	0,0

		kiekio sumažėjimas				
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5,0	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Dažnas	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitas / stomatitas	6,8	0,8	1,7	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	ALT (SGPT) suaktyvėjimas	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) suaktyvėjimas	5,9	0,0	1,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	8,1	0,1	3,7	0,0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažnas	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų sutrikimai****	7,6	0,9	1,7	0,0

Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, BNRTK – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, NVI - Nacionalinis vėžio institutas, SGOT - serumo glutamato-oksacetato aminotransferazė, SGPT - serumo glutamato-piruvato aminotransferazė.

* Dažnio apibūdinimas: labai dažnas – $\geq 10\%$, dažnas – nuo $> 5\%$ iki $< 10\%$. Pastebėti reiškiniai, kurie pranešėjo nuomone, galbūt yra priklausomi nuo pemetreksedo, tačiau kurie pasireiškė mažiau negu 5% pacientų, į lentelę neįrašyti.

** Žr. NVI BNRTK kriterijus (versija 3.0; NVI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal BNRTK versiją 3.0.

*** Integruotoje nepageidaujamų reakcijų lentelėje pateikti bendri JMEN palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 663) ir PARAMOUNT tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 539) tyrimų rezultatai.

**** Jungtinė išraiška apima kreatinino padaugėjimą serume (kraujyje), glomerulų filtracijos greičio sumažėjimą, inkstų nepakankamumą bei kitokius inkstų/urogenitalinius sutrikimus.

Kliniškai reikšmingas bet kokio laipsnio toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $\leq 5\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo febrili neutropenija, infekcija, trombocitų kiekio sumažėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, plikimas, niežulys (niežėjimas), karščiavimas (be neutropenijos), akies paviršiaus liga (įskaitant konjunktyvitą), ašarojimo sustiprėjimas, svaigulys ir motorinė neuropatija.

Kliniškai reikšmingas toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, daugiaformė eritema, supraventrikulinė aritmija ir plaučių embolija.

Saugumas buvo įvertintas pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti pemetreksedo (n = 800). Pacientams, kuriems buvo taikyti ≤ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (n = 519), buvo apskaičiuotas nepageidaujamų reakcijų dažnis ir palygintas su pacientų, kuriems buvo taikyti > 6 gydymo pemetreksedu ciklai (n = 281), dažniu. Ilgesnės ekspozicijos metu stebėtas didesnis visų laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Ilgesnės pemetreksedo ekspozicijos metu stebėtas reikšmingas galimai su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusios 3/4 laipsnio neutropenijos dažnio padidėjimas (taikant ≤ 6 gydymo ciklus: 3,3%, taikant > 6 gydymo ciklus: 6,4%; p = 0,046). Ilgesnės ekspozicijos metu statistiškai reikšmingo skirtumo tarp bet kokios kitokios 3/4/5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažnio nebuvo.

Klinikinių tyrimų duomenimis, gydant pemetreksedu kai kuriems pacientams, paprastai kartu vartojusiems kitus citotoksinius vaistinius preparatus, nedažnai pasireiškė sunkių širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių sutrikimo reiškinių, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, smegenų kraujotakos sutrikimus ir praeinančiuosius smegenų išemijos priepuolius. Dauguma pacientų, kuriems šių reiškinių atsirado, širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių turėjo prieš pradėdant gydyti.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams stebėti reti hepatito, galimai sunkaus, atvejai.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams buvo nedažnų pancitopenijos atvejų.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė kolitas (įskaitant kraujavimą iš žarnyno ir tiesiosios žarnos, kuris kartais buvo mirtinas, žarnų prakiurimą ir nekrozę bei tiflitą).

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė su kvėpavimo nepakankamumu susijęs intersticinis pneumonitas, kuris kartais buvo mirtinas.

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė edema.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais stebėtas ezofagitas arba radiacinis ezofagitas.

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu dažnai pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas. Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie šias gydymo pemetreksedu metu pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas:

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

Gydant vien pemetreksedu arba juo kartu su kitais chemoterapiniais preparatais, nedažniais atvejais pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie necukrinį nefrogeninį diabetą ir inkstų kanalėlių nekrozę, kurių dažnis nežinomas.

Pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, nedažniais atvejais pasireiškė radiacijos sukeltas pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo retų odos reakcijos švitinimo vietoje atsinaujinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedažniais atvejais stebėta periferinė išemija, dėl kurios retkarčiais pasireiškė galūnių nekrozė.

Retais atvejais pasireiškė pūslinis sutrikimas (įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, kuris kai kuriais atvejais buvo mirtinas.

Retais atvejais, pacientams gydytiems pemetreksedu, pasireiškė imuninės kilmės hemolizinė anemija.

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Buvo pranešta apie eritematozinį patinimą, daugiausiai apatinėse galūnėse, kurio dažnis nežinomas.

Buvo pranešta apie infekcinius ir neinfekcinius dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimus (pvz., ūmų bakterinį dermohipodermitą, pseudoceliulitą, dermatitą), kurių dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešama apie šiuos perdozavimo simptomus: neutropeniją, anemiją, trombocitopeniją, mukozitą, sensorinę polineuropatiją ir išbėrimą. Tikėtina, kad perdozavus vaistinio preparato slopinama kaulų čiulpų funkcija, o tai lemia neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Be to, galima infekcija su karščiavimu ir be jo, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, pacientą reikia stebėti, t. y. nustatyti kraujo ląstelių kieki, ir, jeigu reikia, taikyti palaikomąjį gydymą. Pemetreksedo perdozavimo atvejais reikia apsvarstyti gydymo kalcio folinatu arba folino rūgštimi galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

Pemetreksedas yra plataus poveikio antifolatinis preparatas nuo vėžio, kuris sutrikdo pagrindinę nuo folatų priklausomą medžiagų apykaitą, svarbią ląstelės dalijimuisi.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų *de novo* biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjęs folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermento folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GARFT. Poligliutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistas veikia ilgiau.

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklų būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedu kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksiinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgšties ir vitamino B₁₂. Pirminė šio tyrimo analizė apėmė visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu (atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B₁₂ per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje:

**Pemetreksedo bei cisplatinos derinio ir vienos cisplatinos veiksmingumas
gydant piktybinę pleuros mezoteliomą**

Veiksmingumo parametrai	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	Pemetreksedas ir cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemetreksedas ir cisplatina (N=168)	Cisplatina (N=163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (95% PI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis** (95% PI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,2 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

** Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir ištisai papildomai gydytų pacientų (n = 167) grupė.

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukelti simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (212 pacientų) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (218 pacientų); skirtumas statistiškai reikšmingas. Statistiškai reikšmingai skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Yra nedaug duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m² dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

Antraeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 283), o vartojusių docetakselio – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 288). Ankstesnės chemoterapijos metu nebuvo vartojama pemetreksedo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitokį, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti pemetreksedu negu docetakseliu (n = 399; 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn., pritaikytas RS = 0,78; 95% PI = 0,61 – 1,00, p = 0,047), ir kad plokščiųjų ląstelių karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172; 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn.; pritaikytas RS = 1,56; 95% PI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontrolinio tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n = 41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n = 540), pemetreksedo veiksmingumas (atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą ir laiką be ligos progresavimo) yra panašus.

Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje

	Pemetreksedas	Docetakselis
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% medianos PI	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ RS	0,99 (0,82-1,20) 0,226	
▪ RS 95% PI		
▪ Ne žemesnioji p reikšmė (RS)		
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RS (95% PI)	0,97 (0,82-1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RS (95% PI)	0,84 (0,71-0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atsako dažnis (%) (95% PI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n-visa imtis.

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95% PI = 0,84-1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal *EKOG* buvo 0 arba 1.

Pirminio veiksmingumo analizė yra paremta KGP tyrimu. Pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių jautrumo analizė buvo nustatyta ir į protokolą įtrauktiems pacientams (IPIP). Veiksmingumo IPIP analizės duomenys derinasi su KGP analizės duomenimis ir patvirtina, kad gydymo PC, palyginti su gydymu GC, kokybė nėra blogesnė.

Gydomų grupių pacientų išgyvenamumo laikas be ligos progresavimo (LBLP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų pacientų LBLP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95% PI = 0,94-1,15), bendras atsako dažnis – atitinkamai 30,6% (95% PI = 27,3 – 33,9) ir 28,2% (95% PI = 25-31,4). LBLP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo kliniškai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. toliau esančią lentelę).

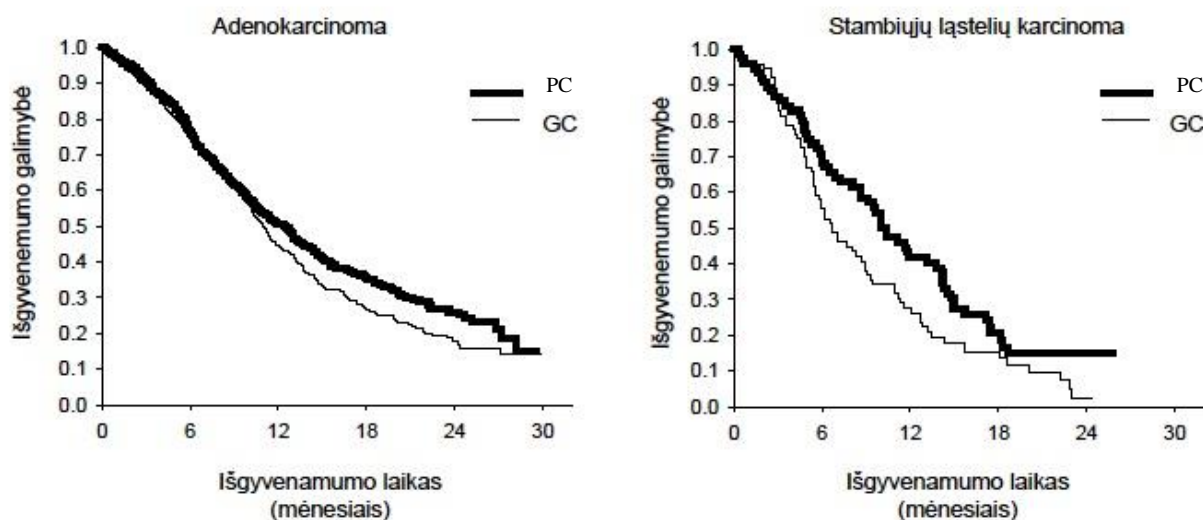
Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrupiai pagal vėžio audinio struktūrą)

KGP ir pogrupiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas p reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N=1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6-10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenokarcinoma (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
Stambiųjų ląstelių (N=153)	10,4 (8,6-14,1)	N=76	6,7 (5,5-9)	N=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Kitoks (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
Plokščiųjų ląstelių (N=473)	9,4 (8,4-10,2)	N=244	10,8 (9,5-12,1)	N=229	1,23 (1-1,51)	0,050

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.

^a Statistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškai pasikliautinis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 ($p < 0,001$)

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



Sutrupinimai: PC=Pemetreksedas+cisplatina; GC=Gemcitabinas+cisplatina

Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo ir cisplatinos derinio saugumo skirtumo nepastebėta.

Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams rečiau reikėjo kraujo transfuzijos (16,4%, palyginti su 28,9%; $p < 0,001$), eritrocitų transfuzijos (16,1%, palyginti su 27,3%; $p < 0,001$) ir trombocitų transfuzijos (1,8%, palyginti su 4,5%; $p = 0,002$). Be to, pacientus rečiau reikėjo gydyti eritropoetinu ar darbopoetinu (10,4%, palyginti su 18,1%; $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1%, palyginti su 6,1%; $p = 0,004$) bei geležies preparatais (4,3%, palyginti su 7%; $p = 0,021$).

JMEN

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lyginamas palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) (n = 441) arba placebo kartu su BSC (n = 222) veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliu progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems liga po 4 pirmąsias dvigubos terapijos cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu neprogresavo. Pirmąsias dviguba terapija, įjungianti pemetreksedą, netaikyta. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomasis gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo laiko po pirmąsias terapijos (įvadinės) pabaigos. Pacientams buvo taikyta vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3%), ≥ 10 ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

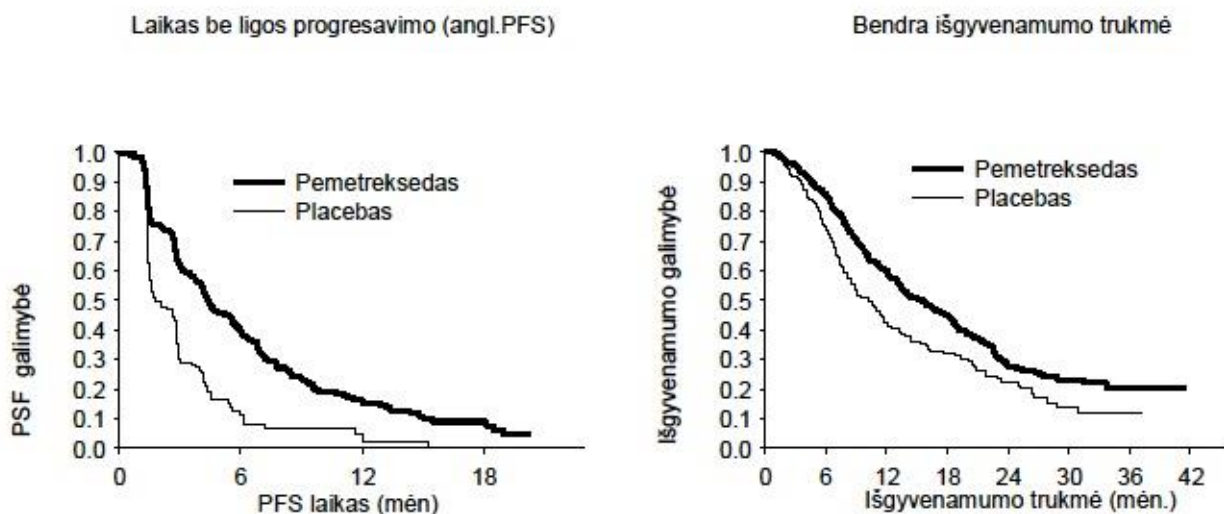
Tyrimo metu pirmąsias vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo (n = 581, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4 mėn. ir 2 mėn.) (rizikos santykis: 0,60; 95% PI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. Iš visos populiacijos (n = 663) vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė pemetreksedu gydytiems pacientams buvo 13,4 mėn., gydytiems placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79; 95% PI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams (n = 430, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95% PI: 0,37-0,60; $p = 0,00001$). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,70; 95% PI: 0,56-0,88; $p = 0,002$). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95% PI: 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Pacientų, sergančių NSLPV, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmės tyrimo rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

Pograpių pagal histologinių tyrimų duomenis pacientams kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nebuvo.

JMEN. Pemetreksedo, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės Kaplan Meier diagramos.



PARAMOUNT

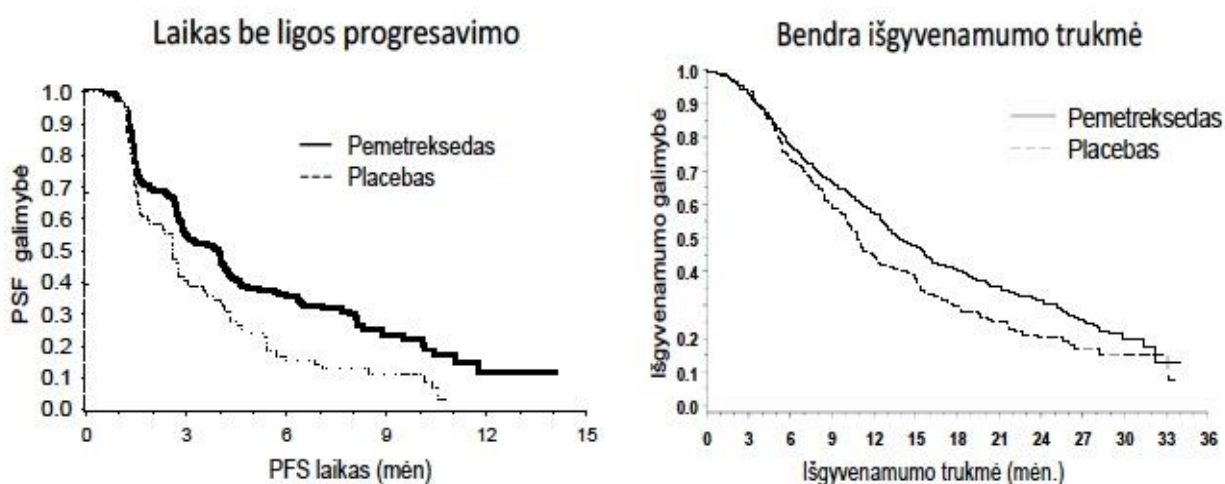
Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) NSLPV, kitokios nei vyraujanti plokščiųjų ląstelių histologijos, kuriems liga neprogresavo po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos pemetreksedo kartu su cisplatina kursų. Iš 939 pacientų, kuriems taikytas indukcinis gydymas pemetreksedu kartu su cisplatina, 539 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti palaikomajam gydymui pemetreksedu arba placebo. Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, 44,9% pasireiškė pilnas / dalinis atsakas, o 51,9% pasireiškė stabilios ligos atsakas į indukcinį gydymą pemetreksedu kartu su cisplatina. Atsitiktinių imčių būdu palaikomajam gydymui atrinktų pacientų būklė turėjo būti 0 arba 1 pagal ECOG. Laikotarpis nuo indukcinio gydymo pemetreksedu kartu su cisplatina pradžios iki palaikomojo gydymo pradžios truko vidutiniškai 2,96 mėnesio tiek pemetreksedo grupėje, tiek placebo grupėje. Palaikomasis gydymas atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams buvo taikytas per visą laikotarpį iki ligos progresavimo. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes po pirmaeilio (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedu ciklų.

Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo grupėje, palyginti su placebo grupe (n = 472, nepriklausomai nuo populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio) (santykinė rizika = 0,64, 95% PI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo pateiktus laikotarpio iki ligos progresavimo duomenis. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59 95% PI = 0,47-0,74).

Po įvadinio gydymo pemetreksedu ir cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebo (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7% pacientų, iš placebo vartojusių grupės – 21,7%. Santykinis gydymo pemetreksedu veiksmingumas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją,

atsaką į įvadinį gydymą, EKOg pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir du metus dažnis buvo atitinkamai 58% ir 32%, placebo vartojusių pacientų – atitinkamai 45% ir 21%. Nuo pirmaeilio įvadinio gydymo pemetreksedu su cisplatina pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebo gydomos grupės pacientų – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3%, iš placebo grupės – 71,7%.

PARAMOUNT: Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės, tęsiant palaikomąjį gydymą pemetreksedu, palyginti su placebo, pacientams, kuriems diagnozuotas kitoks nei vyraujančių plokščiųjų ląstelių histologijos NSLPV (vertinta nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes), Kaplan Meier diagramos



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) palaikomojo gydymo pemetreksedu saugumo duomenys buvo panašūs.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių pemetreksedo savybių tyrime dalyvavo 426 pacientai, sergantys įvairiais kietaisiais navikais. Jiems per 10 minučių į veną buvo infuzuojama 0,2–838 mg/m² vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m². Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81% pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas jungiasi prie baltymų keičia menkai. Pemetreksedas silpnai metabolizuojamas kepenyse. Jo daugiausia išsiskiria su šlapimu, 70-90 % dozės nepakitusio preparato pavidalu nustatoma šlapime per pirmąsias 24 valandas. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedas yra aktyviai sekretuojamas 3 organinių anijonų pernašos (angl. OAT3) būdu. Bendras sisteminis pemetreksedo klirensas – 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – 3,5 valandos, kai inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.).

Įvairiems pacientams inkstų klirensas įvairuoja vidutiniškai 19,3 %. Pemetreksedo bendra sisteminė ekspozicija (AUC) ir didžiausia koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei. Daug kartų kartojant gydymo ciklus, pemetreksedo farmakokinetika lieka pastovi.

Kartu su cisplatina vartojamo pemetreksedo farmakokinetinės savybės nekinta. Papildomai išgerta folio rūgštis ir į raumenis sušvirkštas vitaminas B₁₂ nekeičia pemetreksedo farmakokinetikos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pemetreksedo gavusių vaikingų pelių vaisių gyvybingumas ir svoris sumažėjo, ne visiškai sukaulėjo kai kurios skeleto dalys, buvo nesuaugęs gomurys.

Pemetreksedo toksinis poveikis sutrikdė pelių patinų dauginimosi funkciją: sumažėjo vislumas ir atrofavosi sėklidės. Tyrimų metu šunų (skaliku), kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo švirkšta iš karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tikėtina, kad pemetreksedas gali trikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

Chromosomų pokyčių tyrimu *in vitro* su kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėmis ir *Ames* tyrimu nenustatyta, kad pemetreksedas daro mutageninį poveikį. Pelių mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, pemetreksedas darė klastogeninį poveikį.

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui)

Trometamolis (pH koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas yra fiziškai nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais.

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra pagalbinių medžiagų trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi reikia praplauti intraveninę sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

2 metai.

Ištirpintas vaistinis preparatas ir infuzinis tirpalas

Pagal nurodymus ištirpintame Pemetrexed Fresenius Kabi vaistiniame preparate ir infuziniame jo tirpale nėra antimikrobinių konservantų. Ištirpintas pemetreksedo tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas.

Pemetreksedo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 21 dieną, o laikomas kambario temperatūroje – 7 dienas. Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo, skaidraus, bespalvio stiklo flakonai su 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu žaliu aliumininu gaubteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
- Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Fresenius Kabi dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone yra pemetreksedo perviršis, kad būtų galima lengvai paimti etiketėje nurodytą kiekį.
- 100 mg flakono turinį reikia ištirpinti 4,2 ml 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Kiekvieną flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas, arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6,6-7,8. Paruoštą tirpalą reikia skiesti.
- Reikiamą kiekį paruošto pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti su 100 ml 5% gliukozės intraveniniu infuziniu tirpalu ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
- Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolfeno infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
- Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jeigu yra dalelių.
- Pemetreksedo tirpalai yra skirti vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant tirpalą

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Nėščioms moterims reikia vengti kontakto su citostatiniais vaistiniais preparatais. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Ištirpinus miltelius (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai arba kieta masė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas pirmaeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta antraeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

Dozavimas

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina

Rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojama 75 mg/m² KPP cisplatinos dozė reikia pradėti infuzuoti praėjus maždaug 30 minučių nuo pemetreksedo infuzijos pabaigos ir suleisti per 2 valandas pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Pacientai turi vartoti reikiamus vaistinius preparatus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos (taip pat žr. specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija

Nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui (NPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² KPP. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

Parengiamasis gydymas

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių).

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksedu gydomi pacientai turi papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių), gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų) per parą. Būtina išgerti ne mažiau kaip penkias folio rūgšties dozes per paskutines septynias dienas prieš pirmą pemetreksedo dozę, vartojimą reikia tęsti viso gydymo kurso metu ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus pacientui į raumenis reikia suleisti vitamino B12 (1 000 mikrogramų). Kitas vitamino B12 dozes galima leisti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

Stebėjimas

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtini prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų ≥ 100000 ląstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti $\leq 1,5$ karto didesnė už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST arba SGOT) ir alaninaminotransferazės (ALT arba SGPT) aktyvumas turi būti ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas ≤ 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą yra priimtinas tuo atveju, jeigu kepenys pažeistos naviko.

Dozės keitimas

Prieš pradėdant kitą ciklą, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į mažiausią kraujo ląstelių skaičių arba ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauna. Atsigavusį pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Fresenius Kabi arba juo kartu su cisplatina.

1 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50000 mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ , nepaisant mažiausio ANS	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ ir kraujavimas ^a , nepaisant mažiausio ANS	50% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)

^a šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.; NVI 1998) apibrėžimą \geq BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškia \geq kaip 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia nutraukti gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradedant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė. Pemetrexed Fresenius Kabi (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais ^{a, b}		
	Pemetreksedo dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
3 arba 4 laipsnio mukozitas	50% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

^b Išskyrus neurotoksinį poveikį

Jeigu yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Fresenius Kabi ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistiniais preparatais reikia nutraukti.

3 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neutoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetrexed Fresenius Kabi dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
0-1	100% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės
2	100% ankstesnės dozės	50% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

Gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi reikia nutraukti, jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui pasireiškė bet koks hematologinis arba nehematologinis 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, o pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.

Senyviems pacientams

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų arba vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamo poveikio pavojus negresia, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

Vaikų populiacija

Pemetrexed Fresenius Kabi netinka vartoti vaikų populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiąstelinis plaučių vėžys.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

(Pagal standartinę *Cockcroft ir Galt* formulę arba filtracijos glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu serume metodu): pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas \geq 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) arba bendro bilirubino koncentracijos ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Tačiau specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi (pvz., bilirubino koncentracija > 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą ir (arba) aminotransferazių aktyvumas > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (nėra metastazių kepenyse) arba > 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (yra metastazių kepenyse)), neatlikta.

Vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi reikia sulašinti į veną per 10 min. pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną. Nurodymai, kaip ištirpinti ir praskiesti Pemetrexed Fresenius Kabi prieš jį vartojant, pateikti 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Fresenius Kabi, nurodytos 6.6 skyriuje.

Pemetrexed Fresenius Kabi ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Gydymo pemetreksedu metu skiepijimas geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti vaistiniu preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusį ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš gydymą buvo vartota folio rūgšties ir vitamino B₁₂, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilios neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija atvejų). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems pacientams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgšties ir vitamino B₁₂, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu kortikosteroidų nevartojo, pasireiškusias odos reakcijas. Prieš gydymą vartojamas deksametazonas (arba kitas kortikosteroidas) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas nesiekia 45 ml/min., iširta per mažai. Todėl pacientų, kurių kreatinino klirensas < 45 ml/min. pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), tokių kaip ibuprofenas ir acetilsalicilo rūgštis (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Pranešimų apie sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejus buvo gydant vien tik pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais. Daug pacientų, kuriems toks poveikis pasireiškė, turėjo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradėdant gydyti buvusią hipertenziją arba cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistinių preparatų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinų išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios eilės skysčio, pavyzdžiui, pleuros eksudacijos arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai iširtas.

II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabilium skysčio kiekiu trečioje eilėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje eilėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje eilėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinai.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinasi, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (ar) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydant pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksinais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos funkcija paprastai būna susilpnėjusi, todėl gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis jų skiepyti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba vengti lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija (žr. 4.6 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukulto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviesiems spinduliams didinančiais vaistiniais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš kelias savaites arba metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Didžioji pemetreksedo dalis nepakitusia forma eliminuojama pro inkstus kanalėlių sekrecijos būdu, mažesnė dalis – glomerulų filtracijos būdu. Kartu vartojant nefrotoksinį poveikį darančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, kilpinius diuretikus, platinos darinius, ciklosporiną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Tokius vaistinių preparatų derinius reikia vartoti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Kartu vartojant preparatus, kurie irgi sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidą, peniciliną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai. Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) dozės, pvz., ibuprofeno $> 1\ 600$ mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ($\geq 1,3$ g per parą) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reiškinių. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnės NVPNU ar acetilsalicilo rūgšties dozės kartu su pemetreksedu reikia skirti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti kartu vartoti pemetreksedo ir NVPNU (tokių kaip ibuprofenas) arba didelių acetilsalicilo rūgšties dozių 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu arba rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, jų vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu būtina skirti NVPNU, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl toksiškumo, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Pemetreksedas kepenyse mažai metabolizuojamas. Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomas nustatyta, kad pemetreksedas vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai slopinti neturėtų.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams vaistiniams preparatams

Vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama pacientą gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujų krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

Draudžiami deriniai

Geltonosios karštligės vakcina: mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai

Gyvosios susilpnintos vakcinos (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama): sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomieliito) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Pemetreksedu gydomas vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudoti kontraceptines priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus vaistinio preparato naudos motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedo išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Pemetreksedo vartojančios moterys turi nutraukti žindymą (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Dėl gydymo pemetreksedu sukkelto nuolatinio nevaisingumo galimybės, vyrams reikia patarti, kad prieš gydymo pradžią jie kreiptųsi konsultacijos dėl spermos išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad pasireiškus tokiam reiškiniai nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistiniaisiais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių aktyvumo padidėjimas, plikimas, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas bei toksinė epidermio nekrozė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys apie cisplatinos bei pemetreksedo derinio ir vienos cisplatinos sukeltą nepageidaujamą poveikį, pastebėtą > 5% pacientų, dažnį ir sunkumą. Cisplatinos bei pemetreksedo deriniu gydyti 168 mezotelioma sergantys pacientai, o vien cisplatina – 163 pacientai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu. Abiejų grupių pacientai, anksčiau nevartoję chemoterapinių preparatų, visą laiką papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B₁₂.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas ir cisplatina		Cisplatina	
			(N=168)		(N=163)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombocitų	23,2	5,4	8,6	0,0

		skaičiaus sumažėjimas				
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Sensorinė neuropatija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Dažnas	Skonio jutimo sutrikimas	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas	5,4	0,0	0,6	0,0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vėmimas	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitas ar faringitas	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pykinimas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Vidurių užkietėjimas	11,9	0,6	7,4	0,6
	Dažnas	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas	16,1	0,6	4,9	0,0
		Nuplikimas	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinino klirens sumažėjimas**	16,1	0,6	17,8	1,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	47,6	10,1	42,3	9,2

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui, išskyrus teiginį „kreatinino klirens sumažėjimas“

** kuris kildinamas iš teiginio „kiti inkstų/urogenitaliniai“

*** Pagal Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinų, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra inkstų nepakankamumas, infekcija, karščiavimas, febrili neutropenija, AST, ALT ir GGT aktyvumo padidėjimas, dilgėlinė bei krūtinės skausmas.

$< 1\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksiškumas pagal BTK yra aritmija ir motorinė neuropatija.

Lentelėje pateikti nepageidaujamo poveikio, pastebėto $> 5\%$ tiriamųjų, dažnis ir sunkumas. Stebėti 265 pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti pemetreksedo kartu su folio rūgštimi ir vitaminu B₁₂, ir 276 – vartoti vieno docetakselio. Visi pacientai sirgo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu ir jau buvo gydyti chemoterapiniais vaistinėmis preparatais.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas		Docetakselis	
			N=265		N=276	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	19,2	4,2	22,1	4,3
	Dažnas	Trombocitų kiekio sumažėjimas	8,3	1,9	1,1	0,4
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vėmimas	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitas ar faringitas	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pykinimas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Dažnas	Vidurių užkietėjimas	5,7	0,0	4,0	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	SGPT (ALT) aktyvumo padidėjimas	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) aktyvumo padidėjimas	6,8	1,1	0,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas arba pleiskanojimas	14,0	0,0	6,2	0,0
	Dažnas	Niežėjimas	6,8	0,4	1,8	0,0
		Nuplikimas	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	34,0	5,3	35,9	5,4
	Dažnas	Karščiavimas	8,3	0,0	7,6	0,0

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ atsitiktiniu imčių būdu atrinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra infekcija be neutropenijos, febrili neutropenija, alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, kreatinino kiekio padidėjimas, motorinė neuropatija, sensorinė neuropatija, daugiaformė eritema ir pilvo skausmas.

< 1% atsitiktiniu imčių būdu pasirinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškė kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK, įskaitant supraventrikulines aritmijas.

Trijų 2 fazės ir 3 fazės tyrimų duomenimis, kliniškai svarbus 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis laboratoriniams rodmenims vartojant vieno pemetreksedo buvo panašus (n = 164) į aprašytą anksčiau, išskyrus neutropeniją (12,8 %, palyginti su 5,3 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą (15,2 %, palyginti su 1,9 %). Šiuos skirtumas greičiausiai lėmė pacientų įvairovė: 2 fazės tyrimuose dalyvavo ir chemoterapiniais preparatais negydyti, ir didelėmis jų dozėmis gydyti krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems prieš pradėdant gydyti kepenyse buvo metastazių ir (arba) kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo nenormalūs.

Toliau esančioje lentelėje pateiktas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamo vaistinio preparato ir kuris pasireiškė > 5% iš 839 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 830 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir gemcitabino deriniu, dažnis ir sunkumas. Visiems tyrimo dalyvavusiems pacientams buvo taikoma pradinė lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV terapija ir abiejų grupių tiriamiesiems buvo visiškai papildytas folio rūgšties ir vitamino B12 kiekis organizme.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksedas ir cisplatina		Gemcitabinas ir cisplatina	
			(N=839)		(N=830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	17,8*	4,8*	20,6*	7,6*
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Skonio jutimo sutrikimas	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas / faringitas	13,5	0,8	12,4	0,1
		Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6

	Dažnas	Dispepsija / rėmuo	5,2	0,1	5,9	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Plikimas	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	6,6	0,1	8,0	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

* P reikšmė < 0,05 gydymo pemetreksedu/cisplatina, palyginti su gemcitabinu/cisplatina, naudojant Fisher Exact testą.

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) kiekvieno laipsnio toksiškumui.

*** Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio.

Visų reiškinų, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo AST aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas, infekcinė liga, febrili neutropenija, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, dehidracija, konjunktyvitas ir kreatinino klirens sumažėjimas. Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo GGT aktyvumo padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

Nepriklausomai nuo lyties visiems pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams kliniškai reikšmingas toksiškumas buvo panašus.

Toliau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris, kaip manoma, galėjo priklausyti nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: n = 663) ir tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: N = 539) tyrimų metu pasireiškė $> 5\%$ iš 800 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamiesiems gydymas buvo visiškai papildytas folio rūgštimi ir vitaminu B12.

Organų sistemų klasė	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas***		Placebas***	
			(N=800)		(N=402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	18,06	4,5	5,2	0,5
	Dažnas	Leukocitų kiekio sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų	8,4	4,4	0,2	0,0

		kiekio sumažėjimas				
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5,0	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Dažnas	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitas / stomatitas	6,8	0,8	1,7	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	ALT (SGPT) suaktyvėjimas	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) suaktyvėjimas	5,9	0,0	1,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	8,1	0,1	3,7	0,0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažnas	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų sutrikimai****	7,6	0,9	1,7	0,0

Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, BNRTK – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, NVI - Nacionalinis vėžio institutas, SGOT - serumo glutamato-oksaloacetato aminotransferazė, SGPT - serumo glutamato-piruvato aminotransferazė.

* Dažnio apibūdinimas: labai dažnas – $\geq 10\%$, dažnas – nuo $> 5\%$ iki $< 10\%$. Pastebėti reiškiniai, kurie pranešėjo nuomone, galbūt yra priklausomi nuo pemetreksedo, tačiau kurie pasireiškė mažiau negu 5% pacientų, į lentelę neįrašyti.

** Žr. NVI BNRTK kriterijus (versija 3.0; NVI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal BNRTK versiją 3.0.

*** Integruotoje nepageidaujamų reakcijų lentelėje pateikti bendri JMEN palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 663) ir PARAMOUNT tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 539) tyrimų rezultatai.

**** Jungtinė išraiška apima kreatinino padaugėjimą serume (kraujyje), glomerulų filtracijos greičio sumažėjimą, inkstų nepakankamumą bei kitokius inkstų/urogenitalinius sutrikimus.

Kliniškai reikšmingas bet kokio laipsnio toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $\leq 5\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo febrili neutropenija, infekcija, trombocitų kiekio sumažėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, plikimas, niežulys (niežėjimas), karščiavimas (be neutropenijos), akies paviršiaus liga (įskaitant konjunktyvitą), ašarojimo sustiprėjimas, svaigulys ir motorinė neuropatija.

Kliniškai reikšmingas toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, daugiaformė eritema, supraventrikulinė aritmija ir plaučių embolija.

Saugumas buvo įvertintas pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti pemetreksedu (n = 800). Pacientams, kuriems buvo taikyti ≤ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (n = 519), buvo apskaičiuotas nepageidaujamų reakcijų dažnis ir palygintas su pacientų, kuriems buvo taikyti > 6

gydymo pemetreksedu ciklai (n = 281), dažniu. Ilgesnės ekspozicijos metu stebėtas didesnis visų laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Ilgesnės pemetreksedo ekspozicijos metu stebėtas reikšmingas galimai su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusios 3/4 laipsnio neutropenijos dažnio padidėjimas (taikant ≤ 6 gydymo ciklus: 3,3%, taikant > 6 gydymo ciklus: 6,4%; p = 0,046). Ilgesnės ekspozicijos metu statistiškai reikšmingo skirtumo tarp bet kokios kitokios 3/4/5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažnio nebuvo.

Klinikinių tyrimų duomenimis, gydant pemetreksedu kai kuriems pacientams, paprastai kartu vartojusiems kitus citotoksinius vaistinius preparatus, nedažnai pasireiškė sunkių širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių sutrikimo reiškinių, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, smegenų kraujotakos sutrikimus ir praeinančiuosius smegenų išemijos priepuolius. Dauguma pacientų, kuriems šių reiškinių atsirado, širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių turėjo prieš pradėdant gydyti.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams stebėti reti hepatito, galimai sunkaus, atvejai.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams buvo nedažnų pancitopenijos atvejų.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė kolitas (įskaitant kraujavimą iš žarnyno ir tiesiosios žarnos, kuris kartais buvo mirtinas, žarnų prakiurimą ir nekrozę bei tiflitą).

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė su kvėpavimo nepakankamumu susijęs intersticinis pneumonitas, kuris kartais buvo mirtinas.

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė edema.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais stebėtas ezofagitas arba radiacinis ezofagitas.

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu dažnai pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas. Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie šias gydymo pemetreksedu metu pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas:

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

Gydant vien pemetreksedu arba juo kartu su kitais chemoterapiniais preparatais, nedažniais atvejais pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie necukrinį nefrogeninį diabetą ir inkstų kanalėlių nekrozę, kurių dažnis nežinomas.

Pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, nedažniais atvejais pasireiškė radiacijos sukeltas pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo retų odos reakcijos švitinimo vietoje atsinaujinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedažniais atvejais stebėta periferinė išemija, dėl kurios retkarčiais pasireiškė galūnių nekrozė.

Retais atvejais pasireiškė pūslinis sutrikimas (įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, kuris kai kuriais atvejais buvo mirtinas.

Retais atvejais, pacientams gydytiems pemetreksedu, pasireiškė imuninės kilmės hemolizinė anemija.

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Buvo pranešta apie eritematozinį patinimą, daugiausiai apatinėse galūnėse, kurio dažnis nežinomas.

Buvo pranešta apie infekcinius ir neinfekcinius dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimus (pvz., ūmų bakterinį dermohipodermitą, pseudoceliulitą, dermatitą), kurių dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešama apie šiuos perdozavimo simptomus: neutropeniją, anemiją, trombocitopeniją, mukozitą, sensorinę polineuropatiją ir išbėrimą. Tikėtina, kad perdozavus vaistinio preparato slopinama kaulų čiulpų funkcija, o tai lemia neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Be to, galima infekcija su karščiavimu ir be jo, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, pacientą reikia stebėti, t. y. nustatyti kraujo ląstelių kieki, ir, jeigu reikia, taikyti palaikomąjį gydymą. Pemetreksedo perdozavimo atvejais reikia apsvarstyti gydymo kalcio folinatu arba folino rūgštimi galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

Pemetreksedas yra plataus poveikio antifolatinis preparatas nuo vėžio, kuris sutrikdo pagrindinę nuo folatų priklausomą medžiagų apykaitą, svarbią ląstelės dalijimuisi.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų *de novo* biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjęs folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermento folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GARFT. Poligliutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistas veikia ilgiau.

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklų būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedu kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksišią poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgšties ir vitamino B₁₂. Pirminė šio tyrimo analizė apėmė visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu (atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B₁₂ per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje:

Pemetreksedo bei cisplatinos derinio ir vienos cisplatinos veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą

	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
Veiksmingumo parametrai	Pemetreksedas ir cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemetreksedas ir cisplatina (N=168)	Cisplatina (N=163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (95% PI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis** (95% PI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,2 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

** Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir ištisai papildomai gydytų pacientų (n = 167) grupė.

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukelti simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (212 pacientų) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (218 pacientų); skirtumas statistiškai reikšmingas. Statistiškai reikšmingai skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Yra nedaug duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m² dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

Antraeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 283), o vartojusių docetakselio – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 288). Ankstesnės chemoterapijos metu nebuvo vartojama pemetreksedo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitokį, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti pemetreksedu negu docetakseliu (n = 399; 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn., pritaikytas RS = 0,78; 95% PI = 0,61 – 1,00, p = 0,047), ir kad plokščiųjų ląstelių karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172; 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn.; pritaikytas RS = 1,56; 95% PI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontrolinio tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n = 41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n = 540), pemetreksedo veiksmingumas (atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą ir laiką be ligos progresavimo) yra panašus.

Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje

	Pemetreksedas	Docetakselis
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana (m) ▪ 95% medianos PI ▪ RS ▪ RS 95% PI ▪ Ne žemesnioji p reikšmė (RS) 	(n = 283) 8,3 (7,0-9,4)	(n = 288) 7,9 (6,3-9,2)
	0,99 (0,82-1,20) 0,226	
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana ▪ RS (95% PI) 	(n = 283) 2,9	(n = 288) 2,9
	0,97 (0,82-1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana ▪ RS (95% PI) 	(n = 283) 2,3	(n = 288) 2,1
	0,84 (0,71-0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atsako dažnis (%) (95% PI) ▪ Ligos stabilizavimas (%) 	(n = 264) 9,1 (5,9-13,2)	(n = 274) 8,8 (5,7-12,8)
	45,8	46,4

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n-visa imtis.

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmosios vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95% PI = 0,84-1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal *EKOG* buvo 0 arba 1.

Pirminio veiksmingumo analizė yra paremta KGP tyrimu. Pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių jautrumo analizė buvo nustatyta ir į protokolą įtrauktiems pacientams (IPIP). Veiksmingumo IPIP analizės duomenys derinasi su KGP analizės duomenimis ir patvirtina, kad gydymo PC, palyginti su gydymu GC, kokybė nėra blogesnė.

Gydomų grupių pacientų išgyvenamumo laikas be ligos progresavimo (LBLP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų pacientų LBLP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95% PI = 0,94-1,15), bendras atsako dažnis – atitinkamai 30,6% (95% PI = 27,3 – 33,9) ir 28,2% (95% PI = 25-31,4). LBLP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo kliniškai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. toliau esančią lentelę).

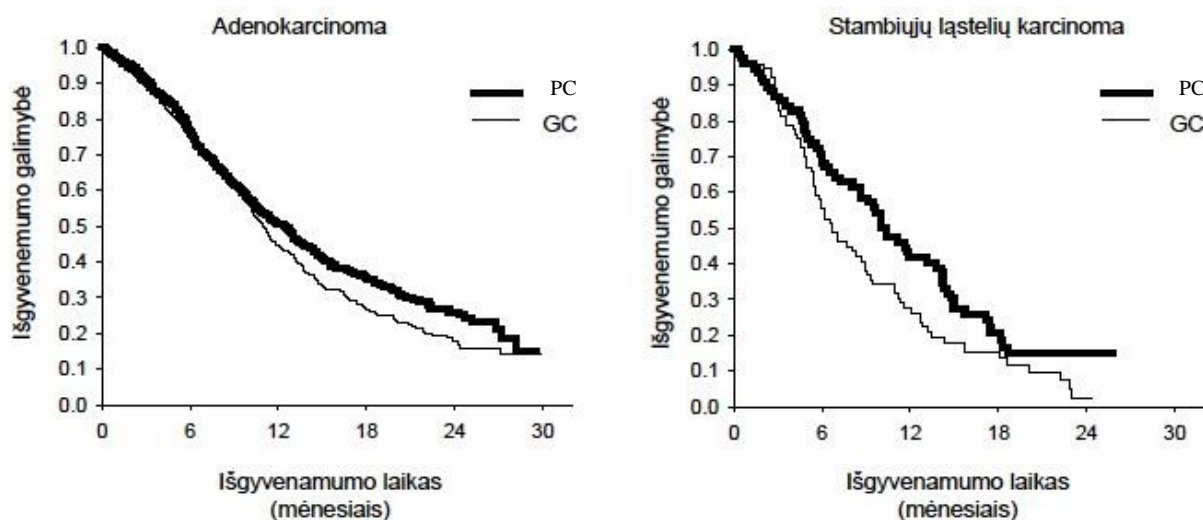
Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)

KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas p reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N=1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6-10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenokarcinoma (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
Stambiųjų ląstelių (N=153)	10,4 (8,6-14,1)	N=76	6,7 (5,5-9)	N=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Kitoks (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
Plokščiųjų ląstelių (N=473)	9,4 (8,4-10,2)	N=244	10,8 (9,5-12,1)	N=229	1,23 (1-1,51)	0,050

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.

^a Statistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškai pasikliautinis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 ($p < 0,001$)

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



Sutrupinimai: PC=Pemetreksedas+cisplatina; GC=Gemcitabinas+cisplatina

Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo ir cisplatinos derinio saugumo skirtumo nepastebėta.

Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams rečiau reikėjo kraujo transfuzijos (16,4%, palyginti su 28,9%; $p < 0,001$), eritrocitų transfuzijos (16,1%, palyginti su 27,3%; $p < 0,001$) ir trombocitų transfuzijos (1,8%, palyginti su 4,5%; $p = 0,002$). Be to, pacientus rečiau reikėjo gydyti eritropoetinu ar darbopoetinu (10,4%, palyginti su 18,1%; $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1%, palyginti su 6,1%; $p = 0,004$) bei geležies preparatais (4,3%, palyginti su 7%; $p = 0,021$).

Palaikomoji NSLPV terapija

JMEN

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lyginamas palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) ($n = 441$) arba placebo kartu su BSC ($n = 222$) veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems

lokalium progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems liga po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu neprogresavo. Pirmaeilė dviguba terapija, įjungianti pemetreksedą, netaikyta. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomasis gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo laiko po pirmaeilės terapijos (įvadinės) pabaigos. Pacientams buvo taikyta vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3%), ≥ 10 ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

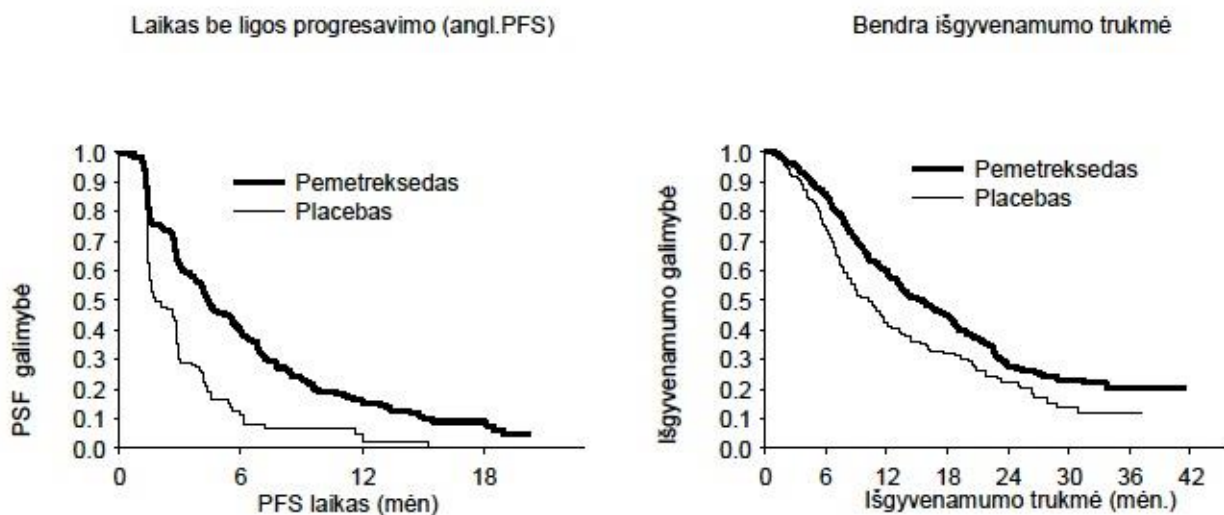
Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo (n = 581, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4 mėn. ir 2 mėn.) (rizikos santykis: 0,60; 95% PI: 0,49-0,73; p < 0,00001). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. Iš visos populiacijos (n = 663) vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė pemetreksedu gydytiems pacientams buvo 13,4 mėn., gydytiems placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79; 95% PI: 0,65-0,95; p = 0,01192).

Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams (n = 430, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95% PI: 0,37-0,60; p = 0,00001). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,70; 95% PI: 0,56-0,88; p = 0,002). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95% PI: 0,56-0,88; p = 0,002).

Pacientų, sergančių NSLPV, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmės tyrimo rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

Pograpių pagal histologinių tyrimų duomenis pacientams kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nebuvo.

JMEN. Pemetreksedo, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės Kaplan Meier diagramos.



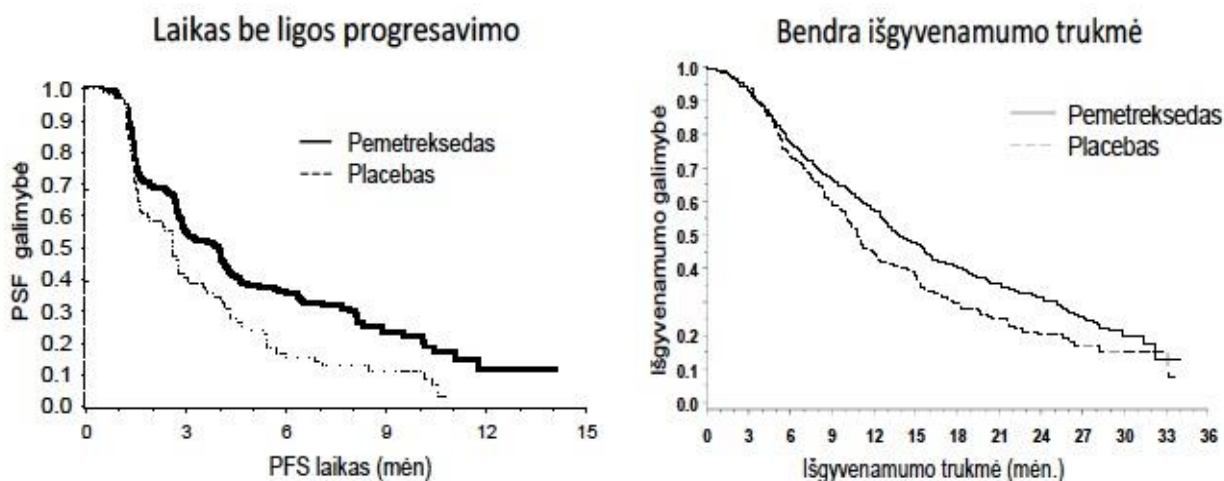
PARAMOUNT

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) NSLPV, kitokios nei vyraujanti plokščiųjų ląstelių histologijos, kuriems liga neprogresavo po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos pemetreksedo kartu su cisplatina kursų. Iš 939 pacientų, kuriems taikytas indukcinis gydymas pemetreksedu kartu su cisplatina, 539 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti palaikomajam gydymui pemetreksedu arba placebo. Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, 44,9% pasireiškė pilnas / dalinis atsakas, o 51,9% pasireiškė stabilios ligos atsakas į indukcinį gydymą pemetreksedu kartu su cisplatina. Atsitiktinių imčių būdu palaikomajam gydymui atrinktų pacientų būklė turėjo būti 0 arba 1 pagal ECOG. Laikotarpis nuo indukcinio gydymo pemetreksedu kartu su cisplatina pradžios iki palaikomojo gydymo pradžios truko vidutiniškai 2,96 mėnesio tiek pemetreksedo grupėje, tiek placebo grupėje. Palaikomasis gydymas atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams buvo taikytas per visą laikotarpį iki ligos progresavimo. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes po pirmaeilio (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedu ciklų.

Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo grupėje, palyginti su placebo grupe (n = 472, nepriklausomai nuo populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio) (santykinė rizika = 0,64, 95% PI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo pateiktus laikotarpio iki ligos progresavimo duomenis. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59 95% PI = 0,47-0,74).

Po įvadinio gydymo pemetreksedu ir cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebo (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7% pacientų, iš placebo vartojusių grupės – 21,7%. Santykinis gydymo pemetreksedu veiksmingumas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į įvadinį gydymą, EKOg pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir du metus dažnis buvo atitinkamai 58% ir 32%, placebo vartojusių pacientų – atitinkamai 45% ir 21%. Nuo pirmaeilio įvadinio gydymo pemetreksedu su cisplatina pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebo gydomos grupės pacientų – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3%, iš placebo grupės – 71,7%.

PARAMOUNT: Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės, tęsiant palaikomąjį gydymą pemetreksedu, palyginti su placebo, pacientams, kuriems diagnozuotas kitoks nei vyraujančių plokščiųjų ląstelių histologijos NSLPV (vertinta nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes), Kaplan Meier diagramos



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) palaikomojo gydymo pemetreksedu saugumo duomenys buvo panašūs.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra pemetreksedo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių pemetreksedo savybių tyrime dalyvavo 426 pacientai, sergantys įvairiais kietaisiais navikais. Jiems per 10 minučių į veną buvo infuzuojama 0,2–838 mg/m² vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m². Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81% pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas jungiasi prie baltymų keičia menkai. Pemetreksedas silpnai metabolizuojamas kepenyse. Jo daugiausia išsiskiria su šlapimu, 70-90 % dozės nepakitusio preparato pavidalu nustatoma šlapime per pirmąsias 24 valandas. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedas yra aktyviai sekretuojamas 3 organinių anijonų pernašos (angl. OAT3) būdu. Bendras sisteminis pemetreksedo klirensas – 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – 3,5 valandos, kai inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.).

Įvairiems pacientams inkstų klirensas įvairuoja vidutiniškai 19,3 %. Pemetreksedo bendra sisteminė ekspozicija (AUC) ir didžiausia koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei. Daug kartų kartojant gydymo ciklus, pemetreksedo farmakokinetika lieka pastovi.

Kartu su cisplatina vartojamo pemetreksedo farmakokinetinės savybės nekinta. Papildomai išgerta folio rūgštis ir į raumenis sušvirkštas vitaminas B₁₂ nekeičia pemetreksedo farmakokinetikos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pemetreksedo gavusių vaikingų pelių vaisių gyvybingumas ir svoris sumažėjo, ne visiškai sukaulėjo kai kurios skeleto dalys, buvo nesuaugęs gomurys.

Pemetreksedo toksinis poveikis sutrikdė pelių patinų dauginimosi funkciją: sumažėjo vislumas ir atrofavosi sėklidės. Tyrimų metu šunų (skalikų), kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo švirkšta iš karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tikėtina, kad pemetreksedas gali trikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

Chromosomų pokyčių tyrimu *in vitro* su kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėmis ir Ames tyrimu nenustatyta, kad pemetreksedas daro mutageninį poveikį. Pelių mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, pemetreksedas darė klastogeninį poveikį.

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui)

Trometamolis (pH koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas yra fiziškai nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais.

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra pagalbines medžiagas trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi reikia praplauti intraveninę sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

2 metai.

Ištirpintas vaistinis preparatas ir infuzinis tirpalas

Pagal nurodymus ištirpintame Pemetrexed Fresenius Kabi vaistiniame preparate ir infuziniame jo tirpale nėra antimikrobinių konservantų. Ištirpintas pemetreksedo tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas.

Pemetreksedo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 21 dieną, o laikomas kambario temperatūroje – 7 dienas. Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo, skaidraus, bespalvio stiklo flakonas su 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu mėlynu aliumininiu gaubteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
- Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Fresenius Kabi dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone yra pemetreksedo perviršis, kad būtų galima lengvai paimti etiketėje nurodytą kiekį.

- 500 mg flakono turinį reikia ištirpinti 20 ml 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Kiekvieną flakoną švelniai sukuti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas, arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6,6-7,8. Paruoštą tirpalą reikia skiesti.
- Reikiamą kiekį paruošto pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti su 100 ml 5% gliukozės intraveniniu infuziniu tirpalu ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
- Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
- Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jeigu yra dalelių.
- Pemetreksedo tirpalai yra skirti vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant tirpalą

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksiinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Nėščioms moterims reikia vengti kontakto su citostatinais vaistiniais preparatais. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato ml yra 25 mg pemetreksedo.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 1000 mg pemetreksedo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 964 mg hidroksipropilbetadekso.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra 4820 mg hidroksipropilbetadekso.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 9640 mg hidroksipropilbetadekso.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Bespalvis ar gelsvas ar gelsvai žalsvas tirpalas.

pH: 6,8 – 7,8

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina skirtas pirmaeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija skirta antraeiliam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

Dozavimas

Pemetrexed Fresenius Kabi derinyje su cisplatina

Rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojama 75 mg/m² KPP cisplatinos dozė reikia pradėti infuzuoti praėjus maždaug 30 minučių nuo pemetreksedo infuzijos pabaigos ir suleisti per 2 valandas pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Pacientai turi vartoti reikiamus vaistinius preparatus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos (žr. 6.2 sk. ir specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapija

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 mg/m² KPP. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

Parengiamasis gydymas

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių).

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksedu gydomi pacientai turi papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių), gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų) per parą. Būtina išgerti ne mažiau kaip penkias folio rūgšties dozes per paskutines septynias dienas prieš pirmą pemetreksedo dozę, vartojimą reikia tęsti viso gydymo kurso metu ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus pacientui į raumenis reikia suleisti vitamino B₁₂ (1 000 mikrogramų). Kitas vitamino B₁₂ dozes galima leisti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

Stebėjimas

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtini prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų ≥ 100000 ląstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti $\leq 1,5$ karto didesnė už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST arba SGOT) ir alaninaminotransferazės (ALT arba SGPT) aktyvumas turi būti ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas ≤ 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą yra priimtinas tuo atveju, jeigu kepenys pažeistos naviko.

Dozės keitimas

Prieš pradėdant kitą ciklą, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į mažiausią kraujo ląstelių skaičių arba ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauja. Atsigavusį pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Fresenius Kabi arba juo kartu su cisplatina.

1 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50000 mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ , nepaisant mažiausio ANS	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ ir kraujavimas ^a , nepaisant mažiausio ANS	50% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)

^a šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.; NVI 1998) apibrėžimą \geq BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškia \geq kaip 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia nutraukti gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradedant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė. Pemetrexed Fresenius Kabi (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais ^{a, b}		
	Pemetreksedo dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
3 arba 4 laipsnio mukozitas	50% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

^b Išskyrus neurotoksinį poveikį

Jeigu yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Fresenius Kabi ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistiniais preparatais reikia nutraukti.

3 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neutoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetreksedo dozė (mg/m²)	Cisplatinos dozė (mg/m²)
0-1	100% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės
2	100% ankstesnės dozės	50% ankstesnės dozės

^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

Gydymą Pemetrexed Fresenius Kabi reikia nutraukti, jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui pasireiškė bet koks hematologinis arba nehematologinis 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, o pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.

Senyviems pacientams

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų arba vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamo poveikio pavojus negresia, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

Vaikų populiacija

Pemetrexed Fresenius Kabi netinka vartoti vaikų populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiąstelinis plaučių vėžys.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

(Pagal standartinę *Cockcroft ir Galt* formulę arba filtracijos glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu serume metodu): pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas \geq 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) arba bendro bilirubino koncentracijos ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Tačiau specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi (pvz., bilirubino koncentracija > 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą ir (arba) aminotransferazių aktyvumas > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (nėra metastazių kepenyse) arba > 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (yra metastazių kepenyse)), neatlikta.

Vartojimo metodas

Pemetrexed Fresenius Kabi reikia sulašinti į veną per 10 min. pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Fresenius Kabi, nurodytos 6.6 skyriuje.

Pemetrexed Fresenius Kabi skiedimo prieš vartojant instrukcija, pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Gydymo pemetreksedu metu skiepijimas geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti vaistiniu preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusį ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš gydymą buvo vartota folio rūgštis ir vitamino B₁₂, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilios neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija atvejų). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems pacientams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgštis ir vitamino B₁₂, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu kortikosteroidų nevartojo, pasireiškusias odos reakcijas. Prieš gydymą vartojamas deksametazonas (arba kitas kortikosteroidas) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas nesiekia 45 ml/min., iširta per mažai. Todėl pacientų, kurių kreatinino klirensas < 45 ml/min. pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), tokių kaip ibuprofenas ir acetilsalicilo rūgštis (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Pranešimų apie sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejus buvo gydant vien tik pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais. Daug pacientų, kuriems toks poveikis pasireiškė, turėjo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradėdant gydyti buvusią hipertenziją arba cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistinių preparatų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ertmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros eksudacijos arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai ištirtas.

II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabilium skysčio kiekiu trečioje ertmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ertmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ertmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinai.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinasi, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (ar) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydant pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksinais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos funkcija paprastai būna susilpnėjusi, todėl gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis jų skiepyti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba vengti lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija (žr. 4.6 skyrių).

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukulto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviesiems spinduliams didinančiais vaistiniais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems prieš kelias savaites arba metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, gali susikaupti ciklodekstrinų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Didžioji pemetreksedo dalis nepakitusia forma eliminuojama pro inkstus kanalėlių sekrecijos būdu, mažesnė dalis – glomerulų filtracijos būdu. Kartu vartojant nefrotoksinį poveikį darančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, kilpinius diuretikus, platinos darinius, ciklosporiną), pemetreksedo

klirensas gali būti uždelstas. Tokius vaistinių preparatų derinius reikia vartoti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Kartu vartojant preparatus, kurie irgi sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidą, peniciliną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai. Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) dozės, pvz., ibuprofeno $> 1\ 600$ mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ($\geq 1,3$ g per parą) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reiškinių. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnės NVPNU ar acetilsalicilo rūgšties dozės kartu su pemetreksedu reikia skirti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas – 45-79 ml/min.), turi vengti kartu vartoti pemetreksedo ir NVPNU (tokių kaip ibuprofenas) arba didelių acetilsalicilo rūgšties dozių 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVPNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu arba rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, jų vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu būtina skirti NVPNU, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl toksiškumo, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Pemetreksedas kepenyse mažai metabolizuojamas. Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomas nustatyta, kad pemetreksedas vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai slopinti neturėtų.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams vaistiniams preparatams
Vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama pacientą gydyti geriamaisiais antikoagulantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

Draudžiami deriniai

Geltonosios karštligės vakcina: mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai

Gyvosios susilpnintos vakcinos (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama): sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielite) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Pemetreksedu gydomos vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti neapvaisinti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudoti kontraceptines priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima,

nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus vaistinio preparato naudos motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedo išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Pemetreksedo vartojančios moterys turi nutraukti žindymą (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Dėl gydymo pemetreksedu sukkelto nuolatinio nevaisingumo galimybės, vyrams reikia patarti, kad prieš gydymo pradžią jie kreiptųsi konsultacijos dėl spermos išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad pasireiškus tokiam reiškiniui nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių aktyvumo padidėjimas, plikimas, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys apie cisplatinos bei pemetreksedo derinio ir vienos cisplatinos sukeltą nepageidaujamą poveikį, pastebėtą > 5% pacientų, dažnį ir sunkumą. Cisplatinos bei pemetreksedo deriniu gydyti 168 mezotelioma sergantys pacientai, o vien cisplatina – 163 pacientai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu. Abiejų grupių pacientai, anksčiau nevartoję chemoterapinių preparatų, visą laiką papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B₁₂.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas ir cisplatina		Cisplatina	
			(N=168)		(N=163)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobino	26,2	4,2	10,4	0,0

		kiekio sumažėjimas				
		Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Dehidratacija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Sensorinė neuropatija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Dažnas	Skonio jutimo sutrikimas	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas	5,4	0,0	0,6	0,0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vėmimas	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitas ar faringitas	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pykinimas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Vidurių užkietėjimas	11,9	0,6	7,4	0,6
	Dažnas	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas	16,1	0,6	4,9	0,0
		Nuplikimas	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinino klirensa sumažėjimas**	16,1	0,6	17,8	1,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	47,6	10,1	42,3	9,2

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui, išskyrus teiginį „kreatinino klirensa sumažėjimas“

** kuris kildinamas iš teiginio „kiti inkstų/urogenitaliniai“

*** Pagal Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $\leq 5\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra inkstų nepakankamumas, infekcija, karščiavimas, febrili neutropenija, AST, ALT ir GGT aktyvumo padidėjimas, dilgėlinė bei krūtinės skausmas.

$< 1\%$ atsitiktiniu būdu atrinktiems pacientams, gydytiems cisplatina ir pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksiškumas pagal BTK yra aritmija ir motorinė neuropatija.

Lentelėje pateikti nepageidaujamo poveikio, pastebėto > 5% tiriamųjų, dažnis ir sunkumas. Stebėti 265 pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti pemetreksedo kartu su folio rūgštimi ir vitaminu B₁₂, ir 276 – vartoti vieno docetakselio. Visi pacientai sirgo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiažstelinio plaučių vėžiu ir jau buvo gydyti chemoterapiniais vaistiniais preparatais.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas		Docetakselis	
			N=265		N=276	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	19,2	4,2	22,1	4,3
	Dažnas	Trombocitų kiekio sumažėjimas	8,3	1,9	1,1	0,4
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vėmimas	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitas ar faringitas	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pykinimas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Dažnas	Vidurių užkietėjimas	5,7	0,0	4,0	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Dažnas	SGPT (ALT) aktyvumo padidėjimas	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) aktyvumo padidėjimas	6,8	1,1	0,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas arba pleiskanojimas	14,0	0,0	6,2	0,0
	Dažnas	Niežėjimas	6,8	0,4	1,8	0,0
		Nuplikimas	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	34,0	5,3	35,9	5,4
	Dažnas	Karščiavimas	8,3	0,0	7,6	0,0

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Nuo $\geq 1\%$ iki $\leq 5\%$ atsitiktiniu imčių būdu atrinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškęs kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK yra infekcija be neutropenijos, febrili neutropenija, alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, kreatinino kiekio padidėjimas, motorinė neuropatija, sensorinė neuropatija, daugiiformė eritema ir pilvo skausmas.

$< 1\%$ atsitiktiniu imčių būdu pasirinktų pacientų, gydytų pemetreksedu, pasireiškė kliniškai svarbus toksinis poveikis pagal BTK, įskaitant supraventrikulines aritmijas.

Trijų 2 fazės ir 3 fazės tyrimų duomenimis, kliniškai svarbus 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis laboratoriniams rodmenims vartojant vieno pemetreksedo buvo panašus ($n = 164$) į aprašytą anksčiau, išskyrus neutropeniją (12,8 %, palyginti su 5,3 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą (15,2 %, palyginti su 1,9 %). Šiuos skirtumas greičiausiai lėmė pacientų įvairovė: 2 fazės tyrimuose dalyvavo ir chemoterapiniais preparatais negydyti, ir didelėmis jų dozėmis gydyti krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems prieš pradėdant gydyti kepenyse buvo metastazių ir (arba) kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo nenormalūs.

Toliau esančioje lentelėje pateiktas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamo vaistinio preparato ir kuris pasireiškė $> 5\%$ iš 839 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 830 NSLPV sergančių pacientų, kurie atsitiktiniu imčių būdu buvo atrinkti gydyti cisplatinos ir gemcitabino deriniu, dažnis ir sunkumas. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo taikoma pradinė lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV terapija ir abiejų grupių tiriamiesiems buvo visiškai papildytas folio rūgšties ir vitamino B12 kiekis organizme.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksedas ir cisplatina		Gemcitabinas ir cisplatina	
			(N=839)		(N=830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų / granulocitų kiekio sumažėjimas	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	17,8*	4,8*	20,6*	7,6*
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Skonio jutimo sutrikimas	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas /	13,5	0,8	12,4	0,1

		faringitas				
		Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6
	Dažnas	Dispepsija / rėmuo	5,2	0,1	5,9	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Plikimas	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	6,6	0,1	8,0	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

* P reikšmė < 0,05 gydymo pemetreksedu/cisplatina, palyginti su gemcitabinu/cisplatina, naudojant Fisher Exact testą.

**Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) kiekvieno laipsnio toksiškumui.

*** Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NVI 1998) tik skonio jutimo sutrikimą ir nuplikimą reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio.

Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $< 5\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo AST aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas, infekcinė liga, febrili neutropenija, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, dehidracija, konjunktyvitas ir kreatinino klirens sumažėjimas. Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo GGT aktyvumo padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

Nepriklausomai nuo lyties visiems pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams kliniškai reikšmingas toksiškumas buvo panašus.

Toliau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris, kaip manoma, galėjo priklausyti nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: n = 663) ir tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: N = 539) tyrimų metu pasireiškė $> 5\%$ iš 800 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamiesiems gydymas buvo visiškai papildytas folio rūgštimi ir vitaminu B12.

Organų sistemos klasė	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas***		Placebas***	
			(N=800)		(N=402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3-4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos	Labai dažnas	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	18,06	4,5	5,2	0,5

sutrikimai	Dažnas	Leukocitų kiekio sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų kiekio sumažėjimas	8,4	4,4	0,2	0,0
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5,0	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Dažnas	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitas / stomatitas	6,8	0,8	1,7	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	ALT (SGPT) suaktyvėjimas	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) suaktyvėjimas	5,9	0,0	1,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas / pleiskanojimas	8,1	0,1	3,7	0,0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažnas	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų sutrikimai****	7,6	0,9	1,7	0,0

Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, BNRTK – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, NVI - Nacionalinis vėžio institutas, SGOT - serumo glutamato-oksacetato aminotransferazė, SGPT - serumo glutamato-piruvato aminotransferazė.

* Dažnio apibūdinimas: labai dažnas $\geq 10\%$, dažnas – nuo $> 5\%$ iki $< 10\%$. Pastebėti reiškiniai, kurie pranešėjo nuomone, galbūt yra priklausomi nuo pemetreksedo, tačiau kurie pasireiškė mažiau negu 5% pacientų, į lentelę neįrašyti.

** Žr. NVI BNRTK kriterijus (versija 3.0; NVI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal BNRTK versiją 3.0.

*** Integruotoje nepageidaujamų reakcijų lentelėje pateikti bendri JMEN palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 663) ir PARAMOUNT tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (n = 539) tyrimų rezultatai.

**** Jungtinė išraiška apima kreatinino padaugėjimą serume (kraujyje), glomerulų filtracijos greičio sumažėjimą, inkstų nepakankamumą bei kitokius inkstų/urogenitalinius sutrikimus.

Kliniškai reikšmingas bet kokio laipsnio toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs nuo $\geq 1\%$ iki $\leq 5\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo febrili neutropenija, infekcija, trombocitų kiekio sumažėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, plikimas, niežulys (niežėjimas), karščiavimas (be neutropenijos), akies paviršiaus liga (įskaitant konjunktyvitą), ašarojimo sustiprėjimas, svaigulys ir motorinė neuropatija.

Kliniškai reikšmingas toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti pemetreksedu, buvo alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, daugiaformė eritema, supraventrikulinė aritmija ir plaučių embolija.

Saugumas buvo įvertintas pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti pemetreksedo (n = 800). Pacientams, kuriems buvo taikyti ≤ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (n = 519), buvo apskaičiuotas nepageidaujamų reakcijų dažnis ir palygintas su pacientų, kuriems buvo taikyti > 6 gydymo pemetreksedu ciklai (n = 281), dažniu. Ilgesnės ekspozicijos metu stebėtas didesnis visų laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažnis. Ilgesnės pemetreksedo ekspozicijos metu stebėtas reikšmingas galimai su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusios 3/4 laipsnio neutropenijos dažnio padidėjimas (taikant ≤ 6 gydymo ciklus: 3,3%, taikant > 6 gydymo ciklus: 6,4%; p = 0,046). Ilgesnės ekspozicijos metu statistiškai reikšmingo skirtumo tarp bet kokios kitokios 3/4/5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažnio nebuvo.

Klinikinių tyrimų duomenimis, gydant pemetreksedu kai kuriems pacientams, paprastai kartu vartojusiems kitus citotoksinius vaistinius preparatus, nedažnai pasireiškė sunkių širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių sutrikimo reiškinių, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, smegenų kraujotakos sutrikimus ir praeinančiuosius smegenų išemijos priepuolius. Dauguma pacientų, kuriems šių reiškinių atsirado, širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių turėjo prieš pradėdant gydyti.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams stebėti reti hepatito, galimai sunkaus, atvejai.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams buvo nedažnų pancitopenijos atvejų.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnais atvejais pasireiškė kolitas (įskaitant kraujavimą iš žarnyno ir tiesiosios žarnos, kuris kartais buvo mirtinas, žarnų prakiurimą ir nekrozę bei tiflitą).

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnais atvejais pasireiškė su kvėpavimo nepakankamumu susijęs intersticinis pneumonitas, kuris kartais buvo mirtinas.

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnais atvejais pasireiškė edema.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnais atvejais stebėtas ezofagitas arba radiacinis ezofagitas.

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu dažnai pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas. Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie šias gydymo pemetreksedu metu pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas:

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

Gydant vien pemetreksedu arba juo kartu su kitais chemoterapiniais preparatais, nedažnais atvejais pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie necukrinį nefrogeninį diabetą ir inkstų kanalėlių nekrozę, kurių dažnis nežinomas.

Pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, nedažnais atvejais pasireiškė radiacijos sukeltas pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo retų odos reakcijos švitinimo vietoje atsinaujinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedažnais atvejais stebėta periferinė išemija, dėl kurios retkarčiais pasireiškė galūnių nekrozė.

Retais atvejais pasireiškė pūslinis sutrikimas (įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, kuris kai kuriais atvejais buvo mirtinas.

Retais atvejais, pacientams gydytiems pemetreksedu, pasireiškė imuninės kilmės hemolizinė anemija.

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Buvo pranešta apie eritematozinį patinimą, daugiausiai apatinėse galūnėse, kurio dažnis nežinomas.

Buvo pranešta apie infekcinius ir neinfekcinius dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimus (pvz., ūmų bakterinį dermohipodermitą, pseudoceliulitą, dermatitą), kurių dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pranešama apie šiuos perdozavimo simptomus: neutropeniją, anemiją, trombocitopeniją, mukozitą, sensorinę polineuropatiją ir išbėrimą. Tikėtina, kad perdozavus vaistinio preparato slopinama kaulų čiulpų funkcija, o tai lemia neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Be to, galima infekcija su karščiavimu ir be jo, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad vaistinio preparato perdozuota, pacientą reikia stebėti, t. y. nustatyti kraujo ląstelių kiekį, ir, jeigu reikia, taikyti palaikomąjį gydymą. Pemetreksedo perdozavimo atvejais reikia apsvarstyti gydymo kalcio folinatu arba folino rūgštimi galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

Pemetreksedas yra plataus poveikio antifolatinis preparatas nuo vėžio, kuris sutrikdo pagrindinę nuo folatų priklausomą medžiagų apykaitą, svarbią ląstelės dalijimuisi.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų *de novo* biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjus folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermento folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GARFT. Poligliutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistas veikia ilgiau.

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklų būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedu kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgšties ir vitamino B₁₂. Pirminė šio tyrimo analizė apėmė visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu (atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B₁₂ per visą tiriamojo

preparato vartojimo laiką (iššinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje:

Pemetreksedo bei cisplatinos derinio ir vienos cisplatinos veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą

	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Iššisai papildomai gydyti pacientai	
Veiksmingumo parametrai	Pemetreksedas ir cisplatina (N=226)	Cisplatina (N=222)	Pemetreksedas ir cisplatina (N=168)	Cisplatina (N=163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (95% PI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis** (95% PI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,2 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

** Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir iššisai papildomai gydytų pacientų (n = 167) grupė.

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukeliama simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (212 pacientų) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (218 pacientų); skirtumas statistiškai reikšmingas. Statistiškai reikšmingai skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Yra nedaug duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m² dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

Antraeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiąstelinu plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 283), o vartojusių docetakselio – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 288). Ankstesnės chemoterapijos metu nebuvo vartojama pemetreksedo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitokį, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti pemetreksedu negu docetakseliu (n = 399; 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn., pritaikytas RS = 0,78; 95% PI = 0,61 – 1,00, p = 0,047), ir kad plokščiujų ląstelių karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172; 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn.; pritaikytas RS = 1,56; 95% PI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontrolinio tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n = 41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n = 540), pemetreksedo veiksmingumas (atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą ir laiką be ligos progresavimo) yra panašus.

Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje

	Pemetreksedas	Docetakselis
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% medianos PI	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ RS	0,99	
▪ RS 95% PI	(0,82-1,20)	
▪ Ne žemesnioji p reikšmė (RS)	0,226	
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RS (95% PI)	0,97 (0,82-1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RS (95% PI)	0,84 (0,71-0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atsako dažnis (%) (95% PI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n-visa imtis.

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkialašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95% PI = 0,84-1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal *EKOG* buvo 0 arba 1.

Pirminio veiksmingumo analizė yra paremta KGP tyrimu. Pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių jautrumo analizė buvo nustatyta ir į protokolą įtrauktiems pacientams (IPIP). Veiksmingumo IPIP analizės duomenys derinasi su KGP analizės duomenimis ir patvirtina, kad gydymo PC, palyginti su gydymu GC, kokybė nėra blogesnė.

Gydomų grupių pacientų išgyvenamumo laikas be ligos progresavimo (LBLP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų pacientų LBLP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95% PI = 0,94-1,15), bendras atsako dažnis – atitinkamai 30,6% (95% PI = 27,3 – 33,9) ir 28,2% (95% PI = 25-31,4). LBLP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo kliniškai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. toliau esančią lentelę).

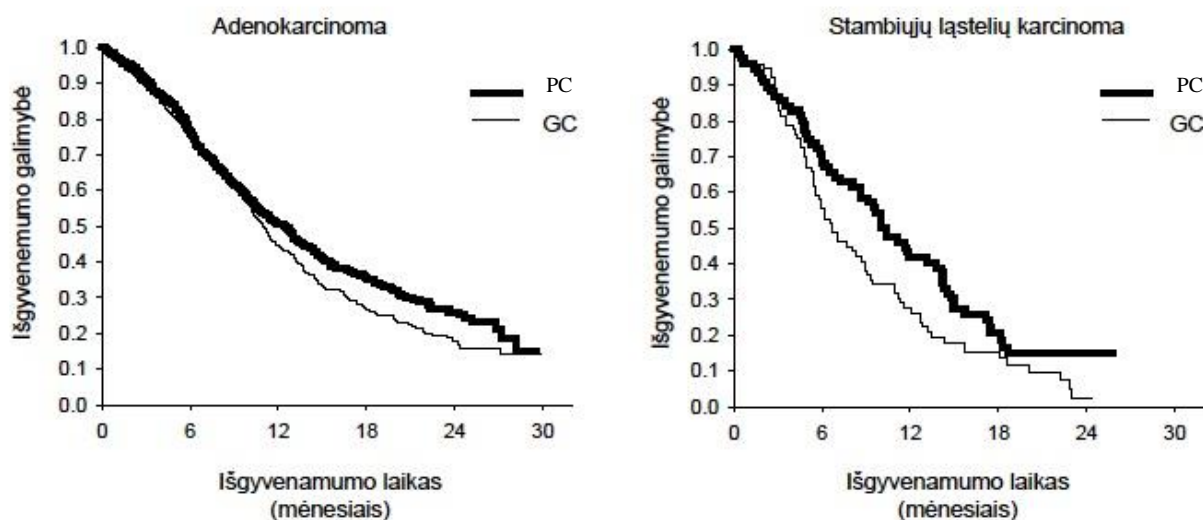
Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)

KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas p reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N=1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6-10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenokarcinoma (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
Stambiųjų ląstelių (N=153)	10,4 (8,6-14,1)	N=76	6,7 (5,5-9)	N=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Kitoks (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
Plokščiųjų ląstelių (N=473)	9,4 (8,4-10,2)	N=244	10,8 (9,5-12,1)	N=229	1,23 (1-1,51)	0,050

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.

^a Statistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškai pasikliautinis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 ($p < 0,001$)

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



Trumpiniai: PC= Pemetreksedas+cisplatina; GC= Gemcitabinas+cisplatina

Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo ir cisplatinos derinio saugumo skirtumo nepastebėta.

Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams rečiau reikėjo kraujo transfuzijos (16,4%, palyginti su 28,9%; $p < 0,001$), eritrocitų transfuzijos (16,1%, palyginti su 27,3%; $p < 0,001$) ir trombocitų transfuzijos (1,8%, palyginti su 4,5%; $p = 0,002$). Be to, pacientus rečiau reikėjo gydyti eritropoetinu ar darbopoetinu (10,4%, palyginti su 18,1%; $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1%, palyginti su 6,1%; $p = 0,004$) bei geležies preparatais (4,3%, palyginti su 7%; $p = 0,021$).

JMEN

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lyginamas palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) (n = 441) arba placebo kartu su BSC (n = 222) veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliu progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems liga po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu neprogresavo. Pirmaeilė dviguba terapija, įjungianti pemetreksedą, netaikyta. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomasis gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo laiko po pirmaeilės terapijos (įvadinės) pabaigos. Pacientams buvo taikyta vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3%), ≥ 10 ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

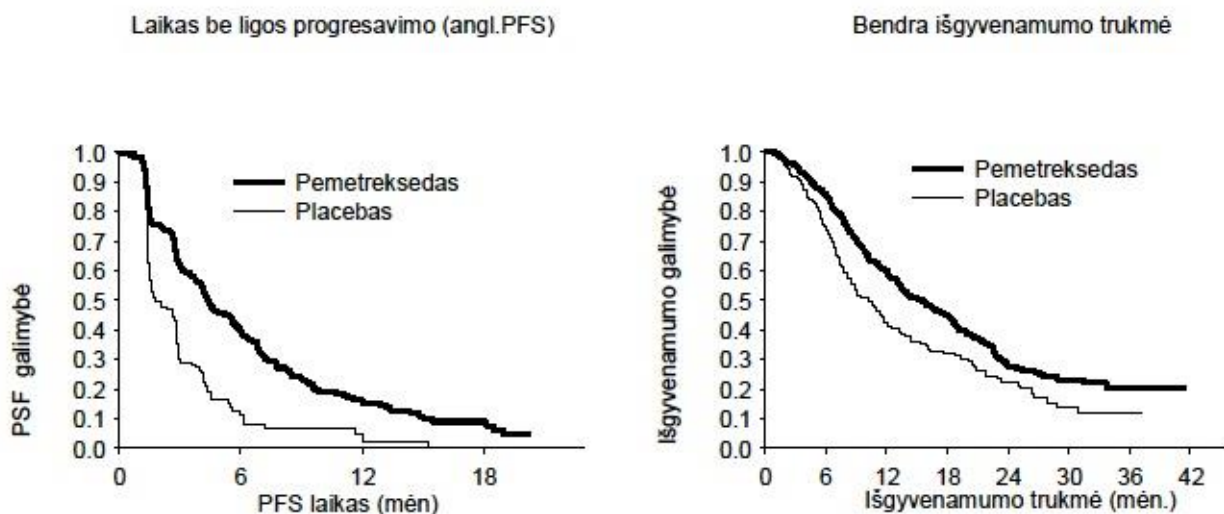
Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo (n = 581, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4 mėn. ir 2 mėn.) (rizikos santykis: 0,60; 95% PI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. Iš visos populiacijos (n = 663) vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė pemetreksedu gydytiems pacientams buvo 13,4 mėn., gydytiems placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79; 95% PI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams (n = 430, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95% PI: 0,37-0,60; $p = 0,00001$). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,70; 95% PI: 0,56-0,88; $p = 0,002$). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95% PI: 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Pacientų, sergančių NSLPV, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmės tyrimo rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

Pograpių pagal histologinių tyrimų duomenis pacientams kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nebuvo.

JMEN. Pemetreksedo, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės Kaplan Meier diagramos.



PARAMOUNT

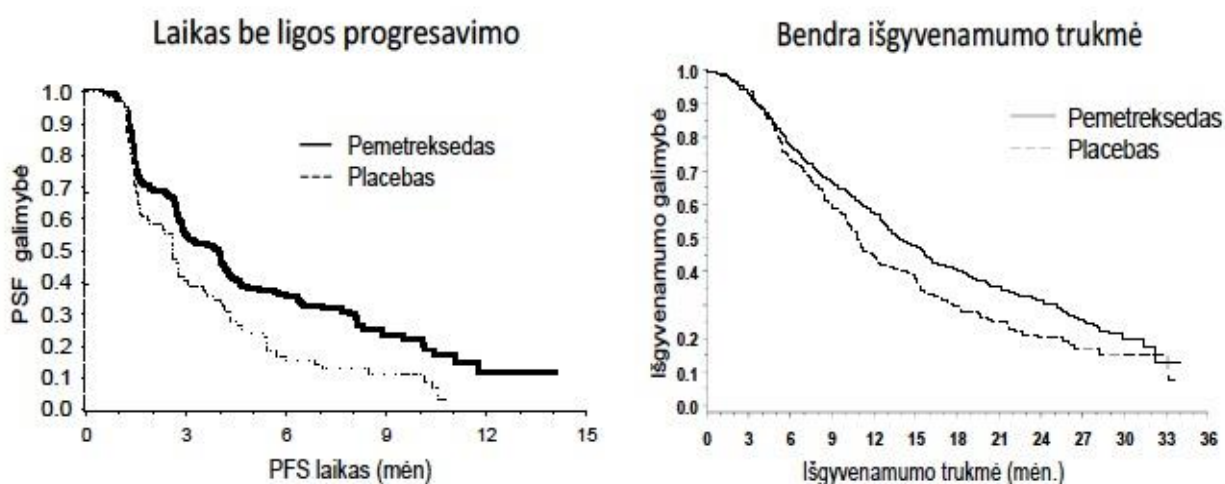
Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) NSLPV, kitokios nei vyraujanti plokščiųjų ląstelių histologijos, kuriems liga neprogresavo po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos pemetreksedo kartu su cisplatina kursų. Iš 939 pacientų, kuriems taikytas indukcinis gydymas pemetreksedu kartu su cisplatina, 539 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti palaikomajam gydymui pemetreksedu arba placebo. Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, 44,9% pasireiškė pilnas / dalinis atsakas, o 51,9% pasireiškė stabilios ligos atsakas į indukcinį gydymą pemetreksedu kartu su cisplatina. Atsitiktinių imčių būdu palaikomajam gydymui atrinktų pacientų būklė turėjo būti 0 arba 1 pagal ECOG. Laikotarpis nuo indukcinio gydymo pemetreksedu kartu su cisplatina pradžios iki palaikomojo gydymo pradžios truko vidutiniškai 2,96 mėnesio tiek pemetreksedo grupėje, tiek placebo grupėje. Palaikomasis gydymas atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams buvo taikytas per visą laikotarpį iki ligos progresavimo. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes po pirmaeilio (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedu ciklų.

Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo grupėje, palyginti su placebo grupe (n = 472, nepriklausomai nuo populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio) (santykinė rizika = 0,64, 95% PI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo pateiktus laikotarpio iki ligos progresavimo duomenis. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59 95% PI = 0,47-0,74).

Po įvadinio gydymo pemetreksedu ir cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebo (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7% pacientų, iš placebo vartojusių grupės – 21,7%. Santykinis gydymo pemetreksedu veiksmingumas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją,

atsaką į įvadinį gydymą, EKOg pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir du metus dažnis buvo atitinkamai 58% ir 32%, placebo vartojusių pacientų – atitinkamai 45% ir 21%. Nuo pirmaeilio įvadinio gydymo pemetreksedu su cisplatiną pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebo gydomos grupės pacientų – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78; 95% PI: 0,64-0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3%, iš placebo grupės – 71,7%.

PARAMOUNT: Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendros išgyvenamumo trukmės, tęsiant palaikomąjį gydymą pemetreksedu, palyginti su placebo, pacientams, kuriems diagnozuotas kitoks nei vyraujančių plokščiųjų ląstelių histologijos NSLPV (vertinta nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu į grupes), Kaplan Meier diagramos



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) palaikomojo gydymo pemetreksedu saugumo duomenys buvo panašūs.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra pemetreksedo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių pemetreksedo savybių tyrime dalyvavo 426 pacientai, sergantys įvairiais kietaisiais navikais. Jiems per 10 minučių į veną buvo infuzuojama 0,2–838 mg/m² vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m². Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81% pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas jungimasi prie baltymų keičia menkai. Pemetreksedas silpnai metabolizuojamas kepenyse. Jo daugiausia išsiskiria su šlapimu, 70-90 % dozės nepakitusio preparato pavidalu nustatoma šlapime per pirmąsias 24 valandas. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedas yra aktyviai sekretuojamas 3 organinių anijonų pernašos (angl. OAT3) būdu. Bendras sisteminis pemetreksedo klirensas – 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – 3,5 valandos, kai inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.).

Įvairiems pacientams inkstų klirensas įvairuoja vidutiniškai 19,3 %. Pemetreksedo bendra sisteminė ekspozicija (AUC) ir didžiausia koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei. Daug kartų kartojant gydymo ciklus, pemetreksedo farmakokinetika lieka pastovi.

Kartu su cisplatina vartojamo pemetreksedo farmakokinetinės savybės nekinta. Papildomai išgerta folio rūgštis ir į raumenis sušvirkštas vitaminas B₁₂ nekeičia pemetreksedo farmakokinetikos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pemetreksedo gavusių vaikingų pelių vaisių gyvybingumas ir svoris sumažėjo, ne visiškai sukaulėjo kai kurios skeleto dalys, buvo nesuaugęs gomurys.

Pemetreksedo toksinis poveikis sutrikdė pelių patinų dauginimosi funkciją: sumažėjo vislumas ir atrofavosi sėklidės. Tyrimų metu šunų (skalikų), kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo švirkšta iš karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tikėtina, kad pemetreksedas gali trikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

Chromosomų pokyčių tyrimu *in vitro* su kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėmis ir *Ames* tyrimu nenustatyta, kad pemetreksedas daro mutageninį poveikį. Pelių mikrobranduolių tyrimo *in vivo* duomenimis, pemetreksedas darė klastogeninį poveikį.

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilbetadeksas
Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui)
Trometamolis (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas yra fiziškai nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais.

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra pagalbines medžiagas trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi reikia praplauti intraveninę sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

18 mėnesių.

Infuzinis tirpalas

Praskiestas pemetreksedo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 21 dieną, o laikomas kambario temperatūroje – 7 dienas. Pagal nurodymus paruoštame Pemetrexed Fresenius Kabi infuziniame tirpale nėra antimikrobinių konservantų. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

I tipo, skaidraus, bespalvio stiklo flakonas su 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu žaliu aliumininiu gaubteliu. Flakone yra 4 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentratas infuziniam tirpalui

I tipo, skaidraus, bespalvio stiklo flakonas su 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu mėlynu aliumininiu gaubteliu. Flakone yra 20 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml koncentratas infuziniam tirpalui

I tipo, skaidraus, bespalvio stiklo flakonas su 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu raudonu aliumininiu gaubteliu. Flakone yra 40 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
- Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Fresenius Kabi dozės ir kiek flakonų reikia.
- Reikiamas Pemetrexed Fresenius Kabi tūris turi būti praskiedžiamas iki 100 ml su 5 % gliukozės infuziniu tirpalu ir suleistas į veną kaip intraveninė infuzija per 10 minučių.
- Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolfeno infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
- Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jeigu yra dalelių.
- Pemetreksedo tirpalai yra skirti vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant tirpalą

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Nėščioms moterims būtina vengti kontakto su citostatiniais vaistiniais preparatais. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Lenkija

arba

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Prancūzija

arba

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire
GU35 0NF
Jungtinė Karalystė

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Ištirpinus miltelius, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, trometamolis.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Po ištirpinimo ir praskiedimo leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Citotoksiškas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Ištirpinus miltelius, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, trometamolis.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Po ištirpinimo ir praskiedimo leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

Citotoksiškas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename koncentrato ml yra 25 mg pemetreksedo.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 1000 mg pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Hidroksipropilbetadeksas, vandenilio chlorido rūgštis, trometamolis ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

100 mg/4 ml

1 flakonas

500 mg/20 ml

1 flakonas

1000 mg/40 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Po praskiedimo leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

Skiesti tik 5 % gliukozės tirpalu

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

pemetreksedas

Leisti į veną praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

6. KITA

Vienkartiniam vartojimui

Citotoksiškas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Pemetreksedas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pemetrexed Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Kaip vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pemetrexed Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Fresenius Kabi yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Fresenius Kabi vartojamas kartu su cisplatina arba kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinei, gydyti pacientams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Pemetrexed Fresenius Kabi kartu su cisplatina taip pat vartojamas pradiniam išplitusio plaučių vėžio gydymui.

Pemetrexed Fresenius Kabi gali būti Jums paskirtas, jeigu sergate išplitusiu plaučių vėžiu, jeigu Jūsų liga reagavo į gydymą arba iš esmės nepakito po pradinės chemoterapijos.

Pemetrexed Fresenius Kabi taip pat vartojamas išplitusiam plaučių vėžiui gydyti pacientams, kurių liga progresavo po kitokios taikytos pradinės chemoterapijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi

Pemetrexed Fresenius Kabi vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pemetreksedui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote, gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu žindymą būtina nutraukti;
- jeigu neseniai buvote paskiepytas arba būsite skiepijamas geltonosios karštligės vakcina.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba ligoninės vaistininku, prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasitarkite su gydytoju arba ligininės vaistininkui, kadangi Jums gali būti draudžiama vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi.

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imamas kraujo mėginys inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi. Atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę arba, jeigu kraujo ląstelių skaičius per mažas, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti gydymą. Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas įsitikins, ar geriate pakankamai skysčių ir vartojate tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

Jeigu buvo arba bus taikomas spindulinis gydymas, pasakykite apie tai gydytojui, nes kartu vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija.

Jeigu Jūs neseniai skiepytas, pasakykite apie tai gydytojui, nes pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi, galima nepalanki reakcija.

Jeigu sergate arba anksčiau sirgote širdies liga, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Jeigu Jums aplink plaučius susikaupė skysčio, gydytojas gali nutarti pašalinti jį prieš Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų populiacijai Pemetrexed Fresenius Kabi vartoti netinka.

Kiti vaistai ir Pemetrexed Fresenius Kabi

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate, neseniai vartojote ar vartosite kokius nors vaistus nuo skausmo arba uždegimo (patinimo), pavyzdžiui, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), taip pat ir įsigytus be recepto (pvz., ibuprofeno). Skirtingos rūšies NVNU poveikio trukmė skiriasi.

Atsižvelgdamas į numatytą Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokį vaistą ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kurie iš Jūsų vartojamų vaistų yra NVNU.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant įsigytus be recepto), apie tai pasakykite gydytojui arba ligininės vaistininkui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, **pasakykite apie tai gydytojui**. Nėštumo metu reikia vengti vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo Pemetrexed Fresenius Kabi keliamą grėsmę. Pemetrexed Fresenius Kabi gydomoms moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.

Žindymo laikotarpis

Jeigu maitinate kūdikį krūtimi, pasakykite apie tai gydytojui.

Gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi pabaigos vyrams rekomenduojama neapvaisinti, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu ir paskui dar bent 6 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 6 mėnesius po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Prieš pradėdant gydymą Jūs galite kreiptis patarimo dėl spermos išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pemetrexed Fresenius Kabi gali sukelti nuovargį. Būkite atidūs vairuodami automobilį ir dirbdami su mechanizmais.

3. Kaip vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi

Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint apskaičiuoti kūno paviršiaus plotą, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas atsižvelgiant į kraujo ląstelių skaičių ir bendrąją būklę. Ligoninės vaistininkas, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Fresenius Kabi miltelius ištirpins 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale.

Pemetrexed Fresenius Kabi visada Jums infuzuos į vieną iš venų. Infuzijos trukmė – apie 10 minučių.

Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimas kartu su cisplatina:

Gydytojas arba ligoninės vaistininkas apskaičiuos reikiamą vaisto dozę pagal Jūsų kūno svorį ir ūgį. Cisplatina taip pat infuzuojama į vieną iš venų, praėjus maždaug 30 minučių po Pemetrexed Fresenius Kabi infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai:

Kortikosteroidai. Gydytojas Jums išrašys steroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Fresenius Kabi infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Šis vaistas vartojamas tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukiamų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

Vitaminų papildai. Gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi laikotarpiu gydytojas vieną kartą per parą paskirs gerti folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Fresenius Kabi dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Fresenius Kabi dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, savaitę prieš Pemetrexed Fresenius Kabi dozę Jums suleis vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) ir po to maždaug kas 9 savaites (t. y. kas 3 Pemetrexed Fresenius Kabi gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukiamas toksinis poveikis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- Jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga (dažnas poveikis): temperatūra – 38 °C arba daugiau, prakaituojate, yra kitų infekcijos simptomų (kadangi baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį.
- Jeigu juntate skausmą krūtinėje (dažnas poveikis) arba dažną širdies plakimą (nedažnas poveikis).
- Jeigu pradėjo skaudėti burną, ji paraudo, patino arba atsirado opų (labai dažnas poveikis).
- Jeigu kilo alerginė reakcija: išbėrė odą (labai dažnas poveikis), ją degina arba peršti (dažnas poveikis) arba karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys arba pūslėtumas (Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradodate dusti arba esate išblyškęs (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis).

- Jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenu, nosies, burnos arba kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis).
- Jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Galimas šalutinis pemetreksedo poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis

Mažas hemoglobino kiekis (anemija)

Mažas trombocitų kiekis

Viduriavimas

Vėmimas

Burnos skausmas, paraudimas ar išopėjimas

Pykinimas

Apetito netekimas

Nuovargis

Odos išbėrimas

Plaukų slinkimas

Vidurių užkietėjimas

Jutimų praradimas

Inkstų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Alerginė reakcija: odos išbėrimas, deginimas arba perštėjimas

Infekcija, įskaitant sepsį

Karščiavimas

Skysčių netekimas

Inkstų nepakankamumas

Odos dirginimas ir niežėjimas

Krūtinės skausmas

Raumenų silpnumas

Konjunktyvitas (akių junginės uždegimas)

Skrandžio veiklos sutrikimas

Pilvo skausmas

Skonio pojūčio pokytis

Kepenų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys

Ašarojimas

Padidėjusi odos pigmentacija.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

Ūminis inkstų nepakankamumas

Dažnas širdies ritmas

Stemplės gleivinės uždegimas (jo atvejų buvo gydymo pemetreksedu ar radioaktyviaisiais spinduliais metu)

Kolitas (storosios žarnos gleivinės uždegimas, kurio metu galimas kraujavimas iš žarnyno arba tiesiosios žarnos)

Intersticinis pneumonitas (plaučių oro maišelių randėjimas)

Edema (padidėjusio skysčių kaupimosi kūno audiniuose sukeltas pabrinkimas). Gydymo pemetreksedu metu, paprastai vartojant kartu su kitais vaisiais nuo vėžio, kai kuriuos pacientus ištiko širdies priepuolis, smegenų insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (mini insultas)

Pancitopenija (kartu sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekis)

Radiacinis pneumonitas (su spinduliniu gydymu susijęs plaučių oro maišelių randėjimas) gali pasireikšti pacientams, kuriems prieš gydymą, jo metu arba baigus gydymą pemetreksedu taip pat yra taikomas spindulinis gydymas

Galūnių skausmas, žema temperatūra ir spalvos pokyčiai.

Kraujo krešulių atsiradimas plaučių kraujagyslėse (plaučių embolija).

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių)

Odos reakcijos į švitinimą (odos išbėrimas, panašus į sunkų nudegimą nuo saulės) atsinaujinimas, kuris anksčiau radioaktyviaisiais spinduliais švitintame odos plote gali atsirasti praėjus kelioms dienoms ar metams po švitinimo.

Pūslinės būklės (odos ligos, kurios pasireiškia pūslėmis), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę.

Imuninės kilmės hemolizinė anemija (antikūnų sukeltas raudonųjų kraujo ląstelių irimas).

Hepatitis (kepenų uždegimas).

Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Apatinių galūnių patinimas, pasireiškiantis su skausmu ir paraudimu.

Padidėjęs šlapimo kiekis.

Troškulys ir padidėjęs vandens suvartojimas.

Hipernatremija – padidėjęs natrio kiekis kraujyje.

Odos uždegimas, daugiausiai apatinių galūnių patinimas, skausmas ir paraudimas.

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ir (arba) sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardytų šalutinių poveikių.

Jeigu nerimaujate dėl kurio nors šalutinio poveikio, pasakykite apie tai gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pemetrexed Fresenius Kabi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruoštas ir infuzinis tirpalas. Vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas taip, kaip nurodyta, ištirpinto pemetreksedo tirpalo, laikomo šaldytuve cheminės ir fizinės savybės nekinta 24 valandas. Pemetreksedo infuzinio tirpalo, laikomo šaldytuve cheminės ir fizinės savybės nekinta 21 dieną, o laikomo kambario temperatūroje – 7 dienas.

Pastebėjus matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg. Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg. Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Miltelius ištirpinus, tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo. Prieš vartojimą sveikatos priežiūros specialistas tirpalą turi praskiesti.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis ir trometamolis.

Pemetrexed Fresenius Kabi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed Fresenius Kabi yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui tiekiami stiklo flakonuose. Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai arba kieta masė.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Lenkija

arba

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Prancūzija

arba

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire
GU35 0NF
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo, ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcijos

- Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
- Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Fresenius Kabi dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone yra pemetreksedo paviršius, kad būtų galima lengvai paimti etiketėje nurodytą kiekį.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg**
- Kiekvieno 100 mg flakono turinį reikia ištirpinti 4,2 ml 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg**
- Kiekvieno 500 mg flakono turinį reikia ištirpinti 20 ml 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.
- Kiekvieną flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas, arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaisto kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6,6-7,8. Paruoštą tirpalą reikia skiesti.
- Reikiamą kiekį paruošto pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti iki 100 ml su 5% gliukozės intraveniniu infuziniu tirpalu ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
- Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliiolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai. Pemetreksedas yra nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą.
- Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra pagalbinės medžiagos trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi reikia praplauti intraveninę sistemą.
- Parenteriniu būdu vartojamus vaistus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jeigu yra dalelių.
- Pemetreksedo tirpalai yra skirti vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant tirpalą. Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksiškus poveikius, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Nėščioms moterims reikia vengti kontakto su citostatinais vaistiniais preparatais. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui pemetreksedas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pemetrexed Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Kaip vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pemetrexed Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Fresenius Kabi yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Fresenius Kabi vartojamas kartu su cisplatina arba kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinei, gydyti pacientams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Pemetrexed Fresenius Kabi kartu su cisplatina taip pat vartojamas pradiniam išplitusio plaučių vėžio gydymui.

Pemetrexed Fresenius Kabi gali būti Jums paskirtas, jeigu sergate išplitusiu plaučių vėžiu, jeigu Jūsų liga reagavo į gydymą arba iš esmės nepakito po pradinės chemoterapijos.

Pemetrexed Fresenius Kabi taip pat vartojamas išplitusiam plaučių vėžiui gydyti pacientams, kurių liga progresavo po kitokios taikytos pradinės chemoterapijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi

Pemetrexed Fresenius Kabi vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pemetreksedui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote, gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu žindymą būtina nutraukti;
- jeigu neseniai buvote paskiepytas arba būsite skiepijamas geltonosios karštligės vakcina.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba ligoninės vaistininku, prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasitarkite su gydytoju arba ligininės vaistininkui, kadangi Jums gali būti draudžiama vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi.

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imamas kraujo mėginys inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi. Atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę arba, jeigu kraujo ląstelių skaičius per mažas, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti gydymą. Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas įsitikins, ar geriate pakankamai skysčių ir vartojate tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

Jeigu buvo arba bus taikomas spindulinis gydymas, pasakykite apie tai gydytojui, nes kartu vartojant Pemetrexed Fresenius Kabi galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija.

Jeigu Jūs neseniai skiepytas, pasakykite apie tai gydytojui, nes pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi, galima nepalanki reakcija.

Jeigu sergate arba anksčiau sirgote širdies liga, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Jeigu Jums aplink plaučius susikaupė skysčio, gydytojas gali nutarti pašalinti jį prieš Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų populiacijai Pemetrexed Fresenius Kabi vartoti netinka.

Kiti vaistai ir Pemetrexed Fresenius Kabi

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų nuo skausmo arba uždegimo (patinimo), pavyzdžiui, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), taip pat ir įsigytus be recepto (pvz., ibuprofeno) arba dėl to nesate tikri. Skirtingos rūšies NVNU poveikio trukmė skiriasi. Atsižvelgdamas į numatytą Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokį vaistą ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kurie iš Jūsų vartojamų vaistų yra NVNU.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant įsigytus be recepto), apie tai pasakykite gydytojui arba ligininės vaistininkui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, **pasakykite apie tai gydytojui**. Nėštumo metu reikia vengti vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo Pemetrexed Fresenius Kabi keliamą grėsmę. Pemetrexed Fresenius Kabi gydomoms moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu.

Žindymo laikotarpis

Jeigu maitinate kūdikį krūtimi, pasakykite apie tai gydytojui.

Gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi pabaigos vyrams rekomenduojama neapvaisinti, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi metu ir paskui dar bent 6 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 6 mėnesius po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Prieš pradėdant gydymą Jūs galite kreiptis patarimo dėl spermos išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pemetrexed Fresenius Kabi gali sukelti nuovargį. Būkite atidūs vairuodami automobilį ir dirbdami su mechanizmais.

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra 964 mg hidroksipropilbetadekso 100 mg pemetreksedo.

Jeigu sergate inkstų liga, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Pemetrexed Fresenius Kabi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pemetrexed Fresenius Kabi dozė yra 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint apskaičiuoti kūno paviršiaus plotą, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas atsižvelgiant į kraujo ląstelių skaičių ir bendrąją būklę. Ligoninės vaistininkas, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Fresenius Kabi miltelius ištirpins 5% gliukozės intraveniniame infuziniame tirpale.

Pemetrexed Fresenius Kabi visada Jums infuzuos į vieną iš venų. Infuzijos trukmė – apie 10 minučių.

Pemetrexed Fresenius Kabi vartojimas kartu su cisplatina:

Gydytojas arba ligoninės vaistininkas apskaičiuos reikiamą vaisto dozę pagal Jūsų kūno svorį ir ūgį. Cisplatina taip pat infuzuojama į vieną iš venų, praėjus maždaug 30 minučių po Pemetrexed Fresenius Kabi infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai:

Kortikosteroidai. Gydytojas Jums išrašys steroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Fresenius Kabi infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Šis vaistas vartojamas tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukiamų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

Vitaminų papildai. Gydymo Pemetrexed Fresenius Kabi laikotarpiu gydytojas vieną kartą per parą paskirs gerti folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Fresenius Kabi dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Fresenius Kabi dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, savaitę prieš Pemetrexed Fresenius Kabi dozę Jums suleis vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) ir po to maždaug kas 9 savaites (t. y. kas 3 Pemetrexed Fresenius Kabi gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukiamas toksinis poveikis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- Jeigu karščiujate arba susirgote infekcine liga (dažnas poveikis): temperatūra – 38 °C arba daugiau, prakaituojate, yra kitų infekcijos simptomų (kadangi baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį.
- Jeigu juntate skausmą krūtinėje (dažnas poveikis) arba dažną širdies plakimą (nedažnas poveikis).
- Jeigu pradėjo skaudėti burną, ji paraudo, patino arba atsirado opų (labai dažnas poveikis).

- Jeigu kilo alerginė reakcija: išbėrė odą (labai dažnas poveikis), ją degina arba peršti (dažnas poveikis) arba karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys arba pūslėtumas (Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradodate dusti arba esate išblyškęs (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis).
- Jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenu, nosies, burnos arba kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis).
- Jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Galimas šalutinis pemetreksedo poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis

Mažas hemoglobino kiekis (anemija)

Mažas trombocitų kiekis

Viduriavimas

Vėmimas

Burnos skausmas, paraudimas ar išopėjimas

Pykinimas

Apetito netekimas

Nuovargis

Odos išbėrimas

Plaukų slinkimas

Vidurių užkietėjimas

Jutimų praradimas

Inkstų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Alerginė reakcija: odos išbėrimas, deginimas arba perštėjimas

Infekcija, įskaitant sepsį

Karščiavimas

Skysčių netekimas

Inkstų nepakankamumas

Odos dirginimas ir niežėjimas

Krūtinės skausmas

Raumenų silpnumas

Konjunktyvitas (akių junginės uždegimas)

Skrandžio veiklos sutrikimas

Pilvo skausmas

Skonio pojūčio pokytis

Kepenų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys

Ašarojimas

Padidėjusi odos pigmentacija.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

Ūminis inkstų nepakankamumas

Dažnas širdies ritmas

Stemplės gleivinės uždegimas (jo atvejų buvo gydymo pemetreksedu ar radioaktyviaisiais spinduliais metu)

Kolitas (storosios žarnos gleivinės uždegimas, kurio metu galimas kraujavimas iš žarnyno arba tiesiosios žarnos)

Intersticinis pneumonitas (plaučių oro maišelių randėjimas)

Edema (padidėjusio skysčių kaupimosi kūno audiniuose sukeltas pabrinkimas). Gydomo pemetreksedu metu, paprastai vartojant kartu su kitais vaisiais nuo vėžio, kai kuriuos pacientus ištiko širdies priepuolis, smegenų insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (mini insultas)
Pancitopenija (kartu sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekis)
Radiacinis pneumonitas (su spinduliniu gydymu susijęs plaučių oro maišelių randėjimas) gali pasireikšti pacientams, kuriems prieš gydymą, jo metu arba baigus gydymą pemetreksedu taip pat yra taikomas spindulinis gydymas
Galūnių skausmas, žema temperatūra ir spalvos pokyčiai.
Kraujo krešulių atsiradimas plaučių kraujagyslėse (plaučių embolija).

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių)

Odos reakcijos į švitinimą (odos išbėrimas, panašus į sunkų nudegimą nuo saulės) atsinaujinimas, kuris anksčiau radioaktyviaisiais spinduliais švitintame odos plote gali atsirasti praėjus kelioms dienoms ar metams po švitinimo.

Pūslinės būklės (odos ligos, kurios pasireiškia pūslėmis), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę.

Imuninės kilmės hemolizinė anemija (antikūnų sukeltas raudonųjų kraujo ląstelių irimas).

Hepatitis (kepenų uždegimas).

Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Apatinių galūnių patinimas, pasireiškiantis su skausmu ir paraudimu.

Padidėjęs šlapimo kiekis.

Troškulys ir padidėjęs vandens suvartojimas.

Hipernatremija – padidėjęs natrio kiekis kraujyje.

Odos uždegimas, daugiausiai apatinių galūnių patinimas, skausmas ir paraudimas.

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ir (arba) sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardytų šalutinių poveikių.

Jeigu nerimaujate dėl kurio nors šalutinio poveikio, pasakykite apie tai gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pemetrexed Fresenius Kabi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Infuzinis tirpalas. Vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas taip, kaip nurodyta, praskiesto Pemetreksedo tirpalo, laikomo šaldytuve cheminės ir fizinės savybės nekinta 21 dieną, o laikomo kambario temperatūroje – 7 dienas.

Pastebėjus matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

Viename ml koncentrato yra 25 mg pemetreksedo.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 1000 mg pemetreksedo.

Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilbetadeksas, vandenilio chlorido rūgštis, trometamolis ir injekcinis vanduo.

Pemetrexed Fresenius Kabi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed Fresenius Kabi yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) stiklo flakone.

Tai bespalvis ar gelsvas ar žalsvai gelsvas tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire
GU35 0NF
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo, ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcijos

- Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
- Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Fresenius Kabi dozės ir kiek flakonų reikia.
- Reikiamas Pemetrexed Fresenius Kabi tūris turi būti praskiedžiamas iki 100 ml su 5 % gliukozės tirpalu ir suleistas į veną kaip intraveninė infuzija per 10 minučių.
- Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai. Pemetreksedas yra nesuderinamas su tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą.
- Pemetrexed Fresenius Kabi sudėtyje yra pagalbinės medžiagos trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Pemetrexed Fresenius Kabi reikia praplauti intraveninę sistemą.
- Parenteriniu būdu vartojamus vaistus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jeigu yra dalelių.
- Pemetreksedo tirpalai yra skirti vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant tirpalą. Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Nėščioms moterims reikia vengti kontakto su citostatiniais vaistiniais preparatais. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.