

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Miltelius ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra maždaug 11 mg (0,48 mmol) natrio.

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Miltelius ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra maždaug 54 mg (2,35) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balta, šviesiai geltona arba žalsvai geltona liofilizuota masė arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Krka kartu su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Krka kartu su cisplatina skirtas pirmaeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Krka vienas skirtas 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 Krka vienas skirtas antraeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

Pemetrexed Krka derinant su cisplatina

Rekomenduojama Pemetrexed Krka dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus (KP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojamą 75 mg/m² KP 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. Pacientas turi vartoti reikiamus vaistus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos. (taip pat žr. specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

Pemetrexed Krka monoterapija

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Krka dozė yra 500 mg/m² KP. 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 per visą gydymo kursą ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, pacientui į raumenis reikia sušvirkšti vitamino B₁₂ (1 000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B₁₂ dozes galima švirkšti 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) $\geq 1\,500$ ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ 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 ar ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigaus. Būklei atsigavus, pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Krka arba juo kartu su cisplatina.

1 lentelė. Pemetrexed Krka (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius $\geq 50\,000$ mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Krka, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius $< 50\,000$ mm ³ , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Krka, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius $< 50\,000$ mm ³ ir kraujavimas ^a , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Krka, tiek cisplatinos)

^a Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą \geq BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškia \geq 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia liautis gydyti Pemetrexed Krka 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 Krka (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a, b}		
	Pemetrexed Krka dozė (mg/m²)	Cisplatinos (mg/m²) dozė
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 ar 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

Jei yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Krka ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistais reikia nutraukti.

3 lentelė. Pemetrexed Krka (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetrexed Krka (mg/m²) dozė	Cisplatinos (mg/m²) dozė
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 Krka 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.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų ar vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamų reakcijų poveikio pavojus negresia. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

Vaikų populiacija

Pemetrexed Krka netinka vartoti pediatriinės populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiąstelinis plaučių vėžys.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal cockcroft ir gault formulę arba filtracijos glomerulose 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 vartoti preparato nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) ar 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 Krka skirtas leisti į veną. Pemetrexed Krka reikia suleisti infuzijos į veną būdu per 10 min. pirmąją kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Krka, bei vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių). 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 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 chemoterapiją buvo vartota folio rūgštis ir vitamino B₁₂, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atveju (pvz., neutropenijos, febrilinės neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija). 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).

Pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu nevartojo kortikosteroidų, pasireiškė odos reakcijos. 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 vaistų nuo uždegimo (NVNU), 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, NVNU, 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).

Sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atveju 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 vaistų 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 eptmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros transudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai iširtas. II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabiliu skysčio kiekiu trečioje eptmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje eptmėje skysčio sancaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje eptmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinas.

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 citotoksiniiais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžių 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 pažaiaą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 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 spermės saugojimo spermės banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

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 preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kuriems prieš kelias savaites ar metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukultos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Pagalbinės medžiagos

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra maždaug 54 mg natrio, atitinkančio 2,7 % didžiausio kiekio (2 g), kurį PSO rekomenduoja suvartoti per parą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaiais preparatais ir kitokia sąveika

Didžioji pemetreksedo dalis 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 vaistų 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 vaistus 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 vaistų nuo uždegimo (NVNU) 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 reakcijų. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnes NVNU ar acetilsalicilo rūgšties dozes 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 NVNU (tokių kaip ibuprofenas) arba didelės acetilsalicilo rūgšties dozes 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po pemetreksedo vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu ar rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas ar 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 NVNU, 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 tikriausiai preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai neslopina.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiui sergantiems pacientams yra didesnė trombombolinių 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

Skiepijimas geltonosios karštligės vakcina: mirtinos sisteminės skiepų sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai

Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama), nes gresia 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

Vaisingo amžiaus moterys / Kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 mėnesius po jo.

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 toksiškus poveikius reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudą motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar pemetreksedas išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Pemetreksedą 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 atsiradus tokiam reiškiniiui 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 kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4-ojoje lentelėje išvardyti vartojant vaistinį preparatą pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, kurie buvo susiję su pemetreksedo vartojimu monoterapijai arba kartu su cisplatinu pagrindžiamuosiuose registracijos tyrimuose (*JMCH*, *JMEI*, *JMDB*, *JMEN* ir *PARAMOUNT*) ir per laikotarpį po vaistinio preparato patekimo į rinkas.

NRV yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Sutrikimų dažniui apibūdinti naudojama tokia dažnio klasifikacija: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, remiantis pagrindžiamųjų registracijos tyrimų *JMEI* (PEMETREKSEDAS, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (PEMETREKSEDAS ir cisplatinu, palyginti su GEMZAR ir cisplatinu), *JMCH* (PEMETREKSEDAS kartu su cisplatinu, palyginti su cisplatinu), *JMEN* ir *PARAMOUNT* (Pemetreksedas kartu su geriausia palaikomąja priežiūra, palyginti su placebo kartu su geriausia palaikomąja priežiūra) ir stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinkas duomenimis

Organų sistemų klasės (MedDRA)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija ^a Faringitas	Sepsis ^b			Dermohipo dermitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Leukopenija Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Febrilioji neutropenija Trombocitų kiekio sumažėjimas	Pancitopenija	Autoimuninė hemolizinė anemija		

Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidracija				
Nervų sistemos sutrikimai		Skonio pojūčio sutrikimas Periferinė motorinė neuropatija Periferinė sensorinė neuropatija Galvos svaigimas	Smegenų kraujotakos sutrikimas Išeminis insultas Intrakranijinis kraujavimas			
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas Akių sausmė Ašarojimo sustiprėjimas Sausasis kataraktas Tokonjuktyvitas Akių vokų edema Akies paviršiaus liga				
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija	Angina Miokardo infarktas Vainikinių arterijų liga Supraventrikulinė aritmija			
Kraujagyslių sutrikimai			Periferinė išemija ^c			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija Intersticinis pneumonitas ^{bd}			
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas Anoreksija Vėmimas Viduriavimas Pykinimas	Dispepsija Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujavimas iš virškinimo trakto Žarnyno perforacija Ezofagitas Kolitas ^c			

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Alaninamino-transferazių suaktyvėjimas Aspartatamino-transferazių suaktyvėjimas		Hepatitis		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Odos pleiskanojimas	Hiperpigmentacija Niežėjimas Daugiaformė eritema Alopecija Dilgėlinė		Eritema	Pūslinė daugiaformė raudonė (<i>Stevens-Johnson</i> sindromas) ^b Toksinė epidermio nekrolizė ^b Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema ^f Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirensa sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas ^e	Inkstų nepakankamumas Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas				Nefrogeninis necukrinis diabetas Inkstų kanalėlių nekrozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Skausmas Edema Krūtinės skausmas Gleivinių uždegimas				
Tyrimai		Gama-glutamilttransferazių suaktyvėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Radiacinis ezofagitas Radiacinis pneumonitas	Pasikartojimo fenomenas		

- ^a Kartu su neutropenija ir be jos.
- ^b Kai kurie atvejai mirtini.
- ^c Kartais sukėlusį galūnės nekrozę.
- ^d Su kvėpavimo nepakankamumu.
- ^e Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.
- ^f Daugiausia apatinių galūnių.

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 čiulpu funkcija, o tai lemia neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Be to, galima infekcija su karščiavimu ir be jo, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad 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 – antineoplastiniai vaistai, folio rūgšties analogai, ATC kodas: L01BA04.

Pemetrexed Krka (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 fermentui folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GRAFT. 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 preparatas veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su pemetreksedu, visuose pediatriinės populiacijos pogrupiuose nustatytais sąlygomis pagal suteiktas indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklu būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedas 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 (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau esančioje lentelėje.

5 lentelė. Pemetreksedo bei cisplatinos derinio ir vienos cisplatinos veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą

Veiksmingumo parametrai	Vaistu gydyti atsitiktinių imčių būdu atrinkti 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis ^b (95 % PI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė ^a	< 0,001		< 0,001	
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.				
^a p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.				
^b 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 sukeliama simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (212 pacientų) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (218 pacientų); skirtumas statistiškai reikšmingas. Skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: Pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu stanga. 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

Daugiacentri atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiąsteliu 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 docetakselį – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], N = 288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedo įjungta nebuvo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitokį, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti pemetreksedu negu docitakseliu (N = 399; 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn.; pritaikytas RS = 0,78; 95% PI = 0,61 – 1; 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, klinikai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo

nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių 3 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.

6 lentelė. 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 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• RS	0,99	
• RS 95 % PI	(0,82 – 1,2)	
• 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 (0,1 – 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 (AC), palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu (GC), veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiaūstelinio 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 AC, palyginti su gydymu GC, kokybė nėra blogesnė.

Gydomų grupių pacientų išgyvenimo 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 klinikai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. žemiau esančią lentelę).

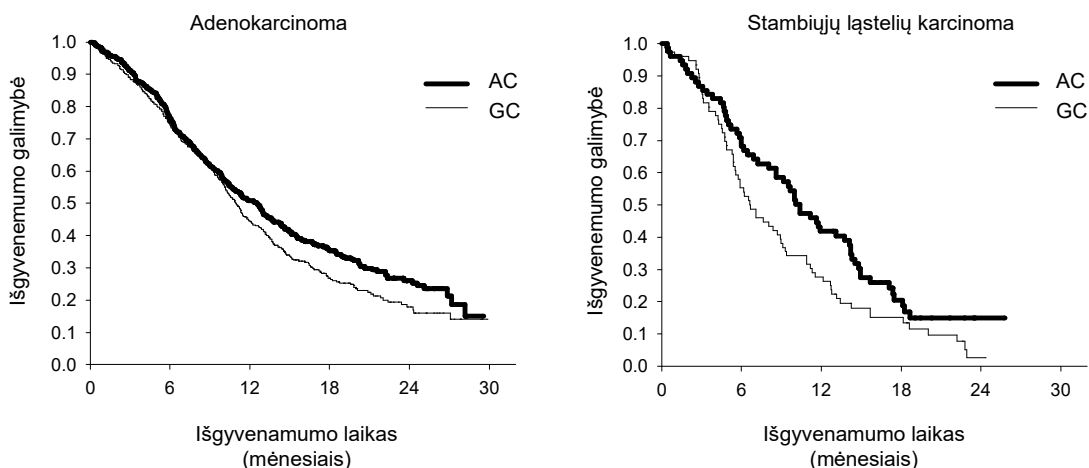
7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrupiai pagal vėžio audinio struktūrą)

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)	0,05

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

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

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



Gydant skirtingos struktūros vėžį, klinikai 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

lokaliu 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 pemetreksedo, netaikyta. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomas 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 pemetreksedo ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo pemetreksedo 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: 0,6; 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 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95% PI: 0,37-0,6; $p = 0,00001$). 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: 0,7; 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; $p = 0,002$).

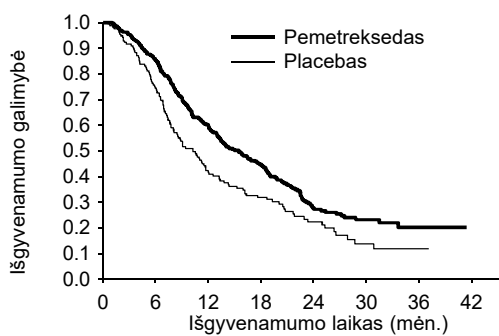
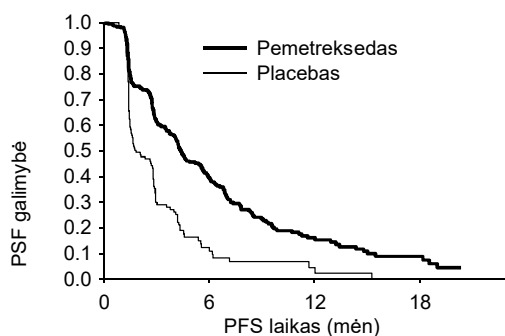
Pacientų, sergančių NSLPV, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, laiko be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmės tyrimo rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

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

JMEN. Pemetreksedu, 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.

Laikas be ligos progresavimo (angl. PFS)

Bendras išgyvenamumas



PARAMOUNT

Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis 3 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 pemetreksedu 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. Palaikomas 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.

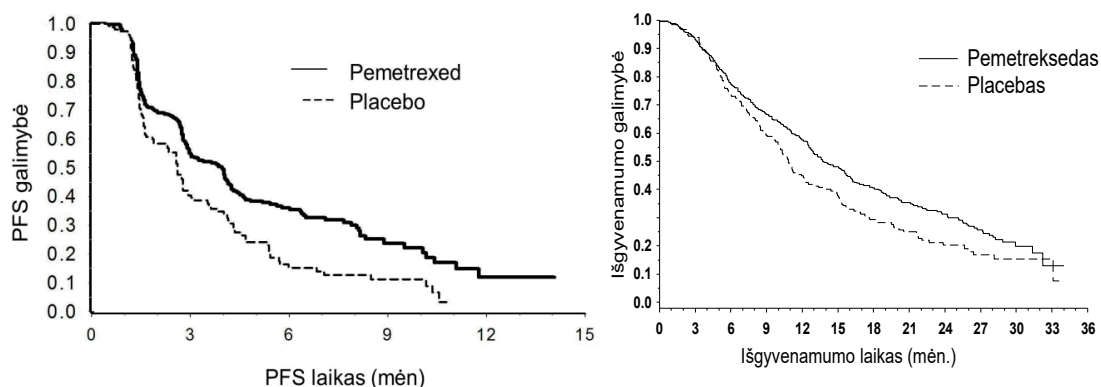
Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo grupėje, palyginti su placebo grupe (N = 472, nepriklausomai nuo populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio) (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 plus cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamomo 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 efektas 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 plus 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: Išgyvenimo 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

Laikas be ligos progresavimo (angl. PFS)

Bendras išgyvenamumas



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) palaikomojo gydymo pemetreksedo 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 atrofavo 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
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuvimui)
Natrio hidroksidas (pH sureguliuvimui) (E524)

6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas nedera su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato infuzinį ir Ringerio infuzinį tirpalą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas, laikomas nuo temperatūroje 2°C iki 8°C (ir 25°C) cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas. 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. nuo 2°C iki 8°C temperatūroje laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml flakonai (skaidrus I tipo stiklas) su bromobutilo gumos kamšteliais ir aliuminio dangteliais su nuplėšti skirta dalimi, pagaminta iš polipropileno (su įspaudimu „FLIP OFF“), kurių kiekviename yra 100 mg pemetreksedo. Pakuotėje yra 1 flakonai.

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml flakonai (skaidrus I tipo stiklas) su bromobutilo gumos kamšteliais ir aliuminio dangteliais su nuplėšti skirta dalimi, pagaminta iš polipropileno (su įspaudimu „FLIP OFF“), kurių kiekviename yra 500 mg pemetreksedo. Pakuotėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Krka dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename 100 mg flakone yra perteklinis pemetreksedo kiekis, kad būtų lengviau paruošti etiketėje nurodytą kiekį.
3. Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6.6-7.8. Paruoštą tirpalą reikia praskiesti.

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.

5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliiolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.

6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.

7. Pemetreksedo tirpalus galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant 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 papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiems 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti 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. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo: Preparato charakteristikų santraukos, 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).
Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (E524).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Po ištirpinimo ir praskiedimo leisti į veną.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS IŠPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1283/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).
Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (E524).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Po ištirpinimo ir praskiedimo leisti į veną.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS IŠPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1283/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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 – ŪMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai koncentratui
pemetreksedas

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

KRKA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Pemetrexed Krka 500 mg milteliai koncentratui
pemetreksedas

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

KRKA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed Krka 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Pemetrexed Krka 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, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tai apima bet kurią galimą šalutinį poveikį, kuris nėra išvardytas šiame informaciniame lapelyje. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Pemetrexed Krka ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Krka yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Krka vartojamas kartu su cisplatina ar kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinę, gydyti pacientams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Pemetrexed Krka kartu su cisplatina vartojamas ir pradiniam išplitusio plaučių vėžio gydymui.

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

Be to, Pemetrexed Krka tinka išplitusiam plaučių vėžiui gydyti pacientams, kurių liga progresavo po kitokios taikytos pradinės chemoterapijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Krka

Pemetrexed Krka vartoti negalima:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Krka.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasakykite gydytojui ar klinikiniam provizoriui, kadangi Jums vartoti Pemetrexed Krka gali būti negalima.

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imama kraujo inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Krka. Gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti vartojimą, atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę, arba tada, kai kraujo ląstelių skaičius per mažas.

Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas nurodys gerti daug skysčių ir 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 Krka galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija. Jeigu Jūs neseniai skiepytas, pasakykite apie tai gydytojui, nes pavartojus Pemetrexed Krka, galima nepalanki reakcija.

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

Jeigu Jums apie plaučius susikaupė skysčio, gydytojas gali nutarti pašalinti jį prieš Pemetrexed Krka vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ar paaugliams, nes nėra šio vaisto vartojimo vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams patirties.

Kiti vaistai ir Pemetrexed Krka

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kokius nors vaistus nuo skausmo ir uždegimo (patinimo), pavyzdžiui, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), taip pat ir įsigytus be recepto (pvz., ibuprofeną). NVNU poveikio trukmė skiriasi. Atsižvelgdamas į numatytą Pemetrexed Krka vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokį preparatą ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kurie iš Jūsų vartojamų vaistų yra NVNU. Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba klinikiniam provizoriui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, **pasakykite apie tai gydytojui**. Nėštumo metu Pemetrexed Krka vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo Pemetrexed Krka metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Žindymo laikotarpis

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, pasakykite apie tai gydytojui. Gydymo Pemetrexed Krka metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 mėnesius po gydymo Pemetrexed Krka pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed Krka metu ir paskui dar bent 3 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 3 mėnesius po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Pemetrexed Krka gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų Prieš pradėdant gydymą, kreipkitės patarimo į savo gydytoją dėl spermos išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Pemetrexed Krka sudėtyje yra natrio.

Kiekviename Pemetrexed Krka 100 mg flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename Pemetrexed Krka 500 mg flakone yra maždaug 54 mg natrio (pagrindinė valgomosios druskos sudedamoji dalis). Tai atitinka 2,7 % didžiausio kiekio (2 g), kurį PSO rekomenduoja suvartoti per parą suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Pemetrexed Krka

Pemetrexed Krka dozė – 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint

apskaičiuoti kūno paviršių, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas priklausomai nuo kraujo ląstelių skaičiaus ir bendrosios būklės. Klinikinis provizorius, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Krka miltelius ištirpina natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale.

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

Pemetrexed Krka vartojimas kartu su cisplatina:

Gydytojas arba klinikinis provizorius paruos pagal kūno svorį ir ūgį apskaičiuotą vaisto dozę. Cisplatina taip pat infuzuojama į veną, praėjus maždaug 30 minučių po Pemetrexed Krka infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai

Kortikosteroidai. Gydytojas Jums išrašys kortikosteroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Krka infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Kortikosteroidai vartojami tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukeltų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

Vitaminų papildai. Gydytojas paskirs Jums gydymo Pemetrexed Krka laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Krka dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Krka dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitaminą B₁₂ (1000 mikrogramų) per savaitę prieš Pemetrexed Krka dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Pemetrexed Krka gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukeltas 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 vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiujate arba susirgote infekcine liga (atitinkamai, dažnas ar labai dažnas poveikis): temperatūra – 38°C ar 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 ar peršti (dažnas poveikis) arba karščiujate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslėtumas (Stivenso-Džonsono [Stevens-Johnson] sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradėdote dusti arba esate išblyškę (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
- jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenų, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų kas būna dažnai);
- 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 Pemetrexed Krka poveikis:

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

Infekcija

Gerklės skausmas (faringitas)

Mažas neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekis

Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis

Maža hemoglobino koncentracija

Burnos skausmas, paraudimas, patinimas ar išopėjimas

Apetito praradimas

Vėmimas

Viduriavimas

Pykinimas

Odos išbėrimas

Pleiskanojanti oda

Nenormalūs kraujo tyrimo rodmenys, rodantys inkstų funkcijos susilpnėjimą

Nuovargis

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

Kraujo infekcija

Karščiavimas, pasireiškiantis kartu su neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio sumažėjimu

Mažas trombocitų kiekis

Alerginė reakcija

Organizmo skysčių netekimas

Skonio pojūčio pokytis

Motorinių nervų pažeidimas, dėl kurios pasireiškia raumenų silpnumas ir atrofija (sunykimas), labiausiai rankose ir kojose

Jutiminių nervų pažeidimas, dėl kurios gali išnykti jutimai, pasireikšti deginantis skausmas ir netvirta eisena

Galvos svaigimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) uždegimas ir patinimas

Akių sausmė

Ašarojimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) ir ragenos (skaidrus sluoksnis, dengiantis išorinį rainelės ir vyzdžio paviršių) sausmė

Akių vokų patinimas

Akių sutrikimas, pasireiškiantis sausumu, ašarojimu, dirginimu ir (arba) skausmu

Širdies nepakankamumas (būklė, kuri turi įtakos Jūsų širdies raumens pajėgumui pumpuoti kraują)

Neritmiška širdies veikla

Nevirškinimas

Vidurių užkietėjimas

Pilvo skausmas

Kepenų veiklos sutrikimas: kepenyse pagamintų cheminių medžiagų koncentracijų padidėjimas kraujyje

Padidėjusi odos pigmentacija

Odos niežėjimas

Kūno išbėrimas, kurio kiekvienas elementas primena taikinį

Plaukų slinkimas

Dilgėlinė

Nebeveikiantys inkstai

Susilpnėjusi inkstų veikla

Karščiavimas

Skausmas

Skysčių perteklius organizmo audiniuose, sukeltas patinimą

Krūtinės skausmas

Virškinimo trakto gleivinės uždegimas ir išopėjimas

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

Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio sumažėjimas

Insultas

Insulto tipas, kai užsikemša galvos smegenų arterija
Kraujavimas į kaukolės ertmę
Angina (krūtinės skausmas, kuris pasireiškia dėl sumažėjusio širdies aprūpinimo krauju)
Širdies smūgis
Vainikinių arterijų susiaurėjimas arba užsikimšimas
Padažnėjęs širdies plakimas
Nepakankamas kraujo patekimas į galūnes
Vienos plaučių arterijos užsikimšimas
Plaučių gleivinės uždegimas ir randai, pasireiškiantys kvėpavimo sutrikimu
Ryškiai raudono kraujo pasirodymas išangėje
Kraujavimas iš virškinimo trakto
Žarnos plyšimas
Stemplės gleivinės uždegimas
Storosios žarnos gleivinės uždegimas, pasireiškiantis kartu su kraujavimu iš žarnų ar tiesiosios žarnos (pasireiškęs tik vartojant kartu su cisplatina)
Spindulinio gydymo sukeltas stemplės gleivinės uždegimas, patinimas, paraudimas ir erozija
Spindulinio gydymo sukeltas plaučių uždegimas

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

Raudonųjų kraujo ląstelių irimas
Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija)
Kepenų uždegiminė būklė
Odos paraudimas
Odos išbėrimas, kuris pasireiškia visoje anksčiau apšvitintoje srityje

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos
Stevens-Johnson sindromas (sunki odos ir gleivinės reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)
Toksinė epidermio nekrolizė (sunki odos reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)
Autoimuninis sutrikimas, dėl kurio atsiranda kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimai ir formuojasi pūslės
Odos uždegimas, kuriam būdingas skysčio prisipildžiusių pūslių susiformavimas
Odos trapumas, pūslelės ir erozijos, odos randai
Paraudimas, skausmas ir patinimas (daugiausia apatinių galūnių)
Odos uždegimas ir riebalų sankaupos po oda (pseudoceliulitas)
Odos uždegimas (dermatitas)
Oda tampa uždegiminė, niežtinti, raudona, įtrūkusi ir šiurkšti
Intensyviai niežtinčios dėmės

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Cukrinio diabeto forma, kuri visų pirmausia pasireiškia dėl inkstų patologijos
Inkstų veiklos sutrikimas, susijęs su inkstų epitelio ląstelių, formuojančių inkstų kanalėlius, žūtimi

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ar sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardyto šalutinio poveikio.

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 Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po EXP arba nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas, laikomas nuo temperatūroje 2°C iki 8°C (ir 25°C) cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. nuo 2°C iki 8°C temperatūroje laikyti negalima.

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 Krka sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.
Pemetrexed Krka 100 mg. Kiekviename flakone yra 100 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).
Miltelius ištirpinus, tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo.
Pemetrexed Krka 500 mg. Kiekviename flakone yra 500 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).
Miltelius ištirpinus, tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuvimui) ir natrio hidroksidas (pH sureguliuvimui) (E524). Žr. 2 skyrių „Pemetrexed Krka sudėtyje yra natrio“.

Pemetrexed Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed Krka – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui). Milteliai arba masė yra balti, šviesiai geltoni arba žalsvai gelsvi, liofilizuoti.

Pemetrexed Krka tiekiamas skaidraus stiklo flakonuose, kuriuose yra 100 mg arba 500 mg pemetreksedo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

Nederland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2169390966

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu bei jo atliekų tvarkymo instrukcija

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Krka dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename 100 mg flakone

yra perteklinis pemetreksedo kiekis, kad būtų lengviau paruošti etiketėje nurodytą kiekį.

3. Pemetrexed Krka 100 mg:
100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pemetrexed Krka 500 mg:

500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6.6-7.8. Paruoštą tirpalą reikia skiesti.

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
7. Pemetreksedo tirpalus galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant 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 papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiems 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.