

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed hemipentahüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 100 mg vial sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed hemipentahüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 500 mg vial sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed hemipentahüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial 1000 mg sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

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

Mitteväikerakk kopsuvähk

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrexed medac'i tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine

Pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed medac'i soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² KP, mida infundeeritakse kahe tunni jooksul, ligikaudu 30 minutit pärast pemetrekseedi infusiooni lõpetamist, 21-päevase tsükli esimesel päeval. Enne ja/või pärast tsisplatiini manustamist peavad patsiendid saama sobivat antiemeetilist ravi ja piisavalt vedelikku (vt ka tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

Pemetrekseed monoterapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed medac'i soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Premedikatsiooni skeem

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

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust, ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B₁₂-vitamiini süste võib teha pemetrekseedi annustamise päeval.

Jälgimine

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\,000$ rakku/mm³.

Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

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

Annuse korrigeerimine

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

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

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

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

Tabel 2 – Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a, b}		
	Pemetrekseedi annus	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest

^a NCI (*National Cancer Institute*) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b välja arvatud neurotoksilisus

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

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

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed medac'i asjakohane kasutus lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitte-väikerakk kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

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

Ettevaatusabinõusid, mida tuleb järgida enne Pemetrexed medac'i käsitlemist või manustamist, ning Pemetrexed medac'i manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisust nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida ning pemetrekseedi ei tohi manustada, enne kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B₁₂-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste, sh neutropeenia, febrilise neutropeenia ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenia vähenemist. Seega tuleb kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada foolhapet ja B₁₂-vitamiini (vt lõik 4.2).

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

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

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaksid hoiduma mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) kasutamisest 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nädalaid või aastaid varem kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

Abiained

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 mg vialii kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi ühes 500 mg viaalis, mis on võrdne 2,70%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ravim sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi ühes 1000 mg viaalis, mis on võrdne 5,40%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

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

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

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

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

Samaaegne kasutamine onmittesoovitatav: nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollalpalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt.

Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad pemetrekseedravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid.

Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte viljastada.

Soovitatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguühetest.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte.

Loomkatsed on näidanud kahjuliku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Seni on teadmata, kas pemetrekseed eritub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale imikule. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada pemetrekseedravi ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

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

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

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

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Kõhuvalu	Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudo-tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreeksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Uuringud		Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekkefenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt alajäsemetel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

Pemetrexed medac on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaedi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad raku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad raku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist.

Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

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

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

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

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
	Pemetrekseedi/ tsisplatiin (N = 226)	Tsisplatiin (N = 222)	Pemetrekseedi/ tsisplatiin (N = 168)	Tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse (kuud) (95% CI)	12,1 (10,0 ... 14,4)	9,3 (7,8 ... 10,7)	13,3 (11,4 ... 14,9)	10,0 (8,4 ... 11,9)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus ^a	0,020		0,051	
Mediaanne aeg tuumori progressioonini (kuud) (95% CI)	5,7 (4,9 ... 6,5)	3,9 (2,8 ... 4,4)	6,1 (5,3 ... 7,0)	3,9 (2,8 ... 4,5)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus ^a	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud) (95% CI)	4,5 (3,9 ... 4,9)	2,7 (2,1 ... 2,9)	4,7 (4,3 ... 5,6)	2,7 (2,2 ... 3,1)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus ^a	0,001		0,001	
Üldine ravivastus ^b (95% CI)	41,3% (34,8 ... 48,1)	16,7% (12,0 ... 22,2)	45,5% (37,8 ... 53,4)	19,6% (13,8 ... 26,6)
Fisheri täpne p-väärtus ^a	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

^a p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

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

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

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesoteliomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetrekseediga. Pemetreksedi annuses 500 mg/m² uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1%.

Mitteväikerakk kopsuvähk (MVRKV), teise valiku ravi

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

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

Tabel 6. Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV-ga patsientide ITT populatsioonil

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• mediaan (k.)	8,3	7,9
• 95% CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
• HR		0,99
• HR 95% CI		(0,82 ... 1,20)
• Mittehalvemuse p-väärtus (HR)		0,226
PVE (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan	2,9	2,9
• HR (95% CI)		0,97 (0,82 ... 1,16)
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan	2,3	2,1
• HR (95% CI)		0,84 (0,71 ... 0,997)
Vastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
• Ravivastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9 ... 13,2)	8,8 (5,7 ... 12,8)
• Haigus stabiilne (%)	45,8	46,4

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

MVRKV, esimese rea ravi

Ühes mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) MVRKV, näidati, et pemetrekseed koos tsisplatiiniga (ITT populatsioonil n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresuse (korrigeeritud HR 0,94; 95% CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonil. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüsi hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonil. PQ populatsiooni kasutatavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning toetavad PC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

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

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

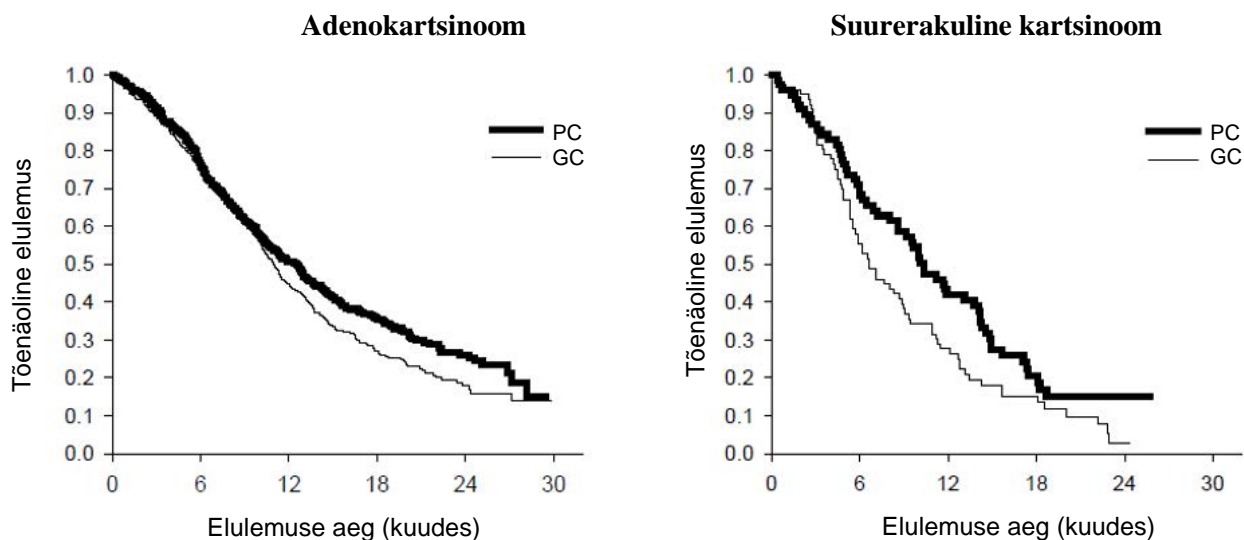
Tabel 7. Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esimese rea ravina mitteväikerakk kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud HR (95% CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		Gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (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
Adenokartsinoom (N = 847)	12,6 (10,7...13,6)	N=436	10,9 (10,2...11,9)	N=411	0,84 (0,71...0,99)	0,033
Suurerakuline (N = 153)	10,4 (8,6...14,1)	N=76	6,7 (5,5...9,0)	N=77	0,67 (0,48...0,96)	0,027
Muud (N = 252)	8,6 (6,8...10,2)	N=106	9,2 (8,1...10,6)	N=146	1,08 (0,81...1,45)	0,586
Lamerakuline (N = 473)	9,4 (8,4...10,2)	N=244	10,8 (9,5...12,1)	N=229	1,23 (1,00...1,51)	0,050

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

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

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



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

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

MVRKV, säilitusravi

JMEN

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

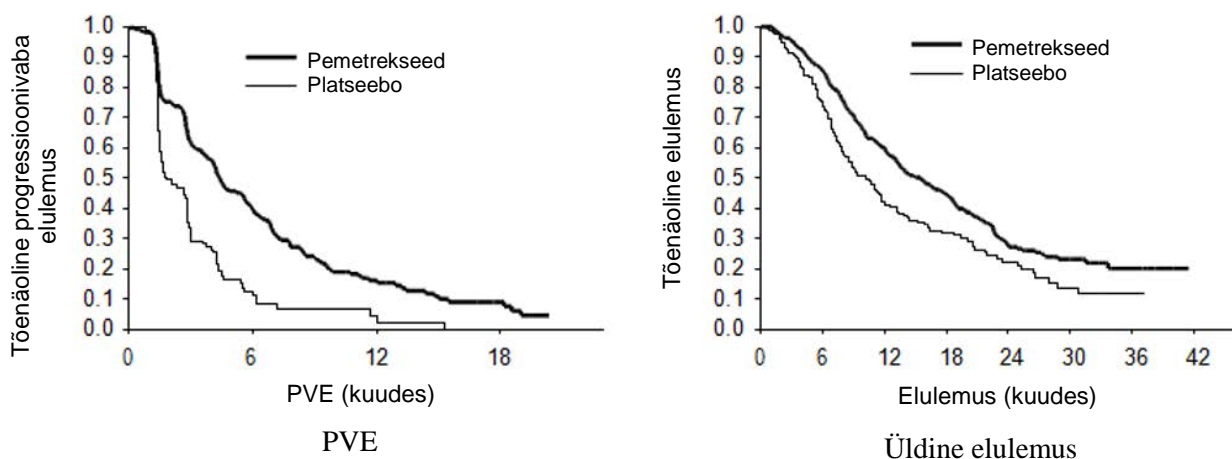
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes (n = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (HR = 0,60, 95% CI = 0,49...0,73, p < 0,00001). Patsientide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

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

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

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetrekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

JMEN: Kaplani-Meieri graafikud PVE ja üldise elulemuse kohta pemetrekseedi rühmas võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel



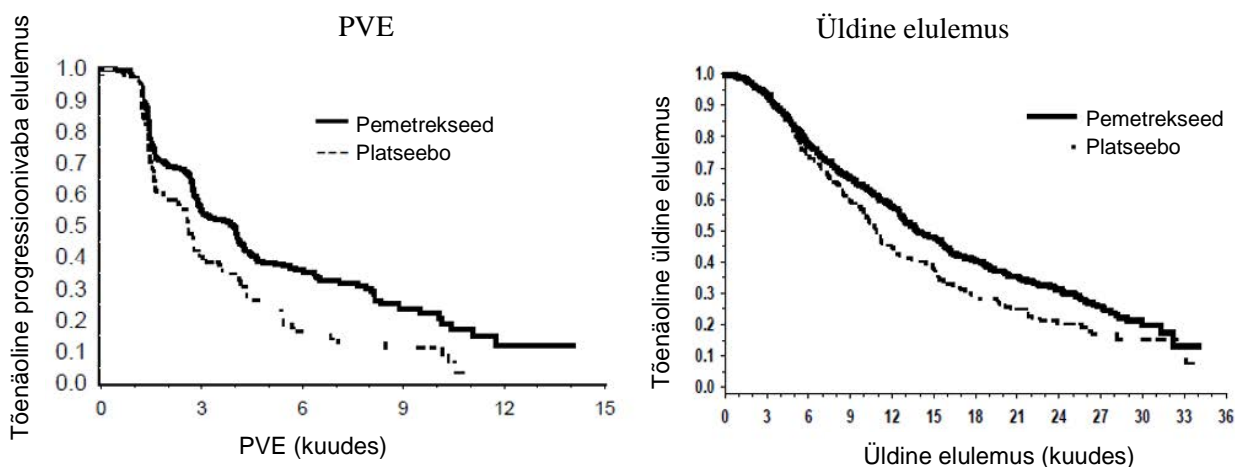
PARAMOUNT

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

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

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

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



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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90% annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens 90 ml/min) patsientidel – 3,5 tundi. Kliirens võib samal patsiendil 19,3% ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samaaegselt manustatav tsisplatiin ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B₁₂-vitamiini lisamine ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahus

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda pemetrekseedi valmistatud lahus ja infusioonilahused mingeid mikroobivastaseid säilitusaineid.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi ja infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist ja kummist (fluoropolümeeriga kaetud bromobutüülkummi) korgiga suletud viaal sisaldab 100, 500 või 1000 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed medac'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollaseni, värvus ei mõjusta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollaseni, värvus ei mõjusta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

Lahustage 1000 mg viaali sisu 40 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate pemetrekseedi lahuse 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollaseni, värvus ei mõjusta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.

5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda uurida lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1000 mg

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/11/2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Hispaania

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Tšehhi Vabariik

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/003

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Lahustatud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Tsütotoksiline.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1038/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhendus Braille mitte lisamiseks

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed medac 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed medac 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed medac 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pemetrexed medac ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed medac'i kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed medac'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed medac'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemetrexed medac ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed medac on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

Pemetrexed medac'i kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi (see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

Pemetrexed medac'i kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

Pemetrexed medac'i võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugele arenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Pemetrexed medac'i kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kaugelearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed medac'i kasutamist

Ärge kasutage Pemetrexed medac'i

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed medac'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, sest te võib-olla ei tohi Pemetrexed medac'i saada. Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed medac'i manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist;
- kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, sest seoses raviga Pemetrexed medac'iga võib esineda varajast või hilist tüüpi kiiritusreaktsioone;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud, sest koos Pemetrexed medac'iga võib see tekitada halva reaktsiooni;
- kui teil on või on olnud südamehaigus;
- kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, sest arst võib pidada vajalikuks selle eemaldamist enne ravi algust Pemetrexed medac'iga.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Pemetrexed medac

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

Eelkõige, kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVR), sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen), siis rääkige sellest arstile. MSPVR-e on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed medac'i infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVR.

Rasedus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tuleb vältida Pemetrexed medac'i kasutamist raseduse ajal. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed medac'i kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Ravi ajal Pemetrexed medac'iga peavad naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Pemetrexed medac'i kasutamise ajal ei tohi imetada last. Pidage nõu arstiga selle üle, millal on ohutu pärast ravi lõpetamist imetamist uuesti alustada.

Viljakus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed medac'iga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed medac'iga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed medac'iga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Enne ravi algust võib olla vajalik nõustamine sperma säilitamise võimaluste osas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed medac võib teid tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Pemetrexed medac sisaldab naatriumi

Pemetrexed medac 100 mg

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg viaali kohta, see tähendab

põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pemetrexed medac 500 mg

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 500 mg viaalis. See on võrdne 2,70%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pemetrexed medac 1000 mg

Ravim sisaldab 108 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 1000 mg viaalis. See on võrdne 5,40%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pemetrexed medac'i kasutada

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

Pemetrexed medac'i manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Pemetrexed medac'i kasutatakse koos tsisplatiiniga

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

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid

Kortikosteroidid

Arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 mg deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne ravi Pemetrexed medac'iga, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid

Pemetrexed medac'i kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiin) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas Pemetrexed medac'i kasutamise ajal. Enne Pemetrexed medac'i esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed medac'i viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed medac'i manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed medac'i 3 ravikuurile) tehakse teile B₁₂-vitamiini süst (1000 mikrogrammi). B₁₂-vitamiini ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- palavik või infektsioon (sage): kui teie kehatemperatuur on 38 °C või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla

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

Ravi ajal pemetrekseediga võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

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

Infektsioon

Farüngiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv

Valgete vereliblede väike arv

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

Veremürgitus

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

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

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

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

Pearinglus

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

Silmade kuivus

Vesised silmad

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

Silmalaugude turse

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

Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)

Ebakorrapärane südamerütm

Seedehäire

Kõhukinnisus

Kõhuvalu

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

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

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

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

Vere punaliblede lagunemine
Anafülaktiline šokk (raske allergiline reaktsioon)
Maksapõletik
Naha punetus
Nahalööve, mis tekib eelnevalt kiiritusravi saanud piirkonnas

Väga harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st)

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm
Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorukesi vooderdavate epiteelirakkude surm

Kõrvaltoimetest teavamine

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

5. Kuidas Pemetrexed medac'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahus: ravimit tuleb kasutada vahetult pärast lahustamist. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi ja infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapis temperatuuril (2 °C...8 °C).

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pemetrexed medac sisaldab

Toimeaine on pemetrekseed.

Pemetrexed medac 100 mg: iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pemetrexed medac 500 mg: iga viaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pemetrexed medac 1000 mg: iga viaal sisaldab 1000 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi.

Teised koostisosad on mannitool, soolhape ja naatriumhüdroksiid, vt lõik 2 „Pemetrexed medac sisaldab naatriumi“.

Kuidas Pemetrexed medac välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed medac on kummist punnkorgiga klaasviaalis paiknev infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

See on valge kuni helekollane pulber.

Iga pakend sisaldab ühte viaali, milles on 100, 500 või 1000 mg pemetrekseedi.

Müügiloa hoidja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

Tootja

Synthon Hispania SL
C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Hispaania
Tel.: +34 936401516
Faks: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Tšehhi Vabariik
Tel.: +420 516 427 311
Faks: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa
Tel.: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisese infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.

2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed medac'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

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

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

Pemetrexed medac 1000 mg:
Lahustage 1000 mg viaali sisu 40 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

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

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

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka otsekohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilti. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilti mittetekitavate ainetele.