

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pemetrexed medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra maždaug 11 mg natrio.

Pemetrexed medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra maždaug 54 mg natrio.

Pemetrexed medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra maždaug 108 mg natrio.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti – šviesiai geltoni milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

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

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Pemetrexed derinant su cisplatina

Rekomenduojama Pemetrexed medac 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 monoterapija

Nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed medac 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 µg 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 µg) 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 lūstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo lūstelių 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) ≥ 1 500 lūstelių/mm³, trombocitų ≥ 100 000 lūstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti ≤ 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 lūstelių skaičių ar ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauna. Būklei atsigavus, pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus

1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed medac arba juo kartu su cisplatinu.

1 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANC < 500/mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000/mm ³	75 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000/mm ³ , kad ir koks būtų mažiausias ANC	75 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000/mm ³ ir kraujavimas ^a , kad ir koks būtų mažiausias ANC	50 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)

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

Jeigu pasireiškia ≥ Grade 3 (excluding neurotoxicity), laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia liautis gydyti pemetreksedu tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradėdant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a,b}		
	Pemetreksedo 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 pemetreksedo ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistais reikia nutraukti.

3 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetreksedo (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 pemetreksedu 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

Pagyvenę žmonės

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

Vaikų populiacija

Pemetrexed medac nėra skirtas vaikų populiacijai, sergant piktybine pleuros mezotelioma ir nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal Cockcroft ir Gault formulę arba filtracijos glomerulose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu serume metodu)

Pemetrexedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems 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 medac skirtas leisti į veną. Pemetrexed medac 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 medac, 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).

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pemetrexedas 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 $\geq 1\,500$ cells/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ cells/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 rūgšties ir vitamino B₁₂, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilinės neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems ligoniams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgšties ir vitamino B₁₂, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4. 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, atvejų 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 reiškinų išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ektmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros transudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai iširtas. II fazės pemetreksedo tyrime, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabiliu skysčio kiekiu trečioje ektmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ektmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ektmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinus.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinas, 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).

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

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

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

Ligoniams, 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 sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Pagalbinės medžiagos

Pemetrexed medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaistinio preparato 100 mg flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Pemetrexed medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaistinio preparato 500 mg flakone yra 54 mg natrio, tai atitinka 2,70 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Pemetrexed medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaistinio preparato 1 000 mg flakone yra 108 mg natrio, tai atitinka 5,40 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais 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 acetilsalicilo rūgštį ($> 1,3$ g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (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 ligoniams yra didesnė trombembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama ligojį 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. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, nes gresia mirtinos generalizuotos vakcinos 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 poliomiellito) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris bei kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija. Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudoti kontraceptines priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudos 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. Gydymo pemetreksedu metu žindymą reikia nutraukti (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 vaistiniaisiais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stevens'o-Johnson'o 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*, *JMBD*, *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 vaistini preparatą, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, remiantis pagrindžiamųjų registracijos tyrimų JMEI (ALIMTA, palyginti su docetakseliu), JMDB (ALIMTA ir cisplatina, palyginti su GEMZAR ir cisplatina), JMCH (ALIMTA kartu su cisplatina, palyginti su cisplatina), 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		Dehidratacija				
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 keratokonjunktyvitas 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 ^{b,d}			
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 ^e			
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 sindromas</i>) ^b Toksinė epidermio nekrolizė ^b Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema ^f Pseudoceiliulitas Dermatitas Egzema Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirenso 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-glutamiltansferazių 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 čiulpų 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 kiekį, ir, jeigu reikia, taikyti palaikomąjį gydymą. Pemetreksedo perdozavimo atvejais reikia apsvarstyti gydymo kalcio folinatu arba folino rūgštimi galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

Pemetrexed medac 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.

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklų būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedu kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena kliniškai reikšmingą vidutinį 2,8 mėnesio laikotarpį 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). Pogrūpio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B₁₂ per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištisinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau esančioje lentelėje.

5 lentelė. Pemetreksedo bei cisplatinos derinio, palyginti su cisplatina, 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 (mėnesiais) (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 sukelti simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (n = 212) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (n = 218); 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 nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) terapija

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedą vartojusių ligonių, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu 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 (KGP, n = 288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedo įjungta nebuvo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitoki, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti pemetreksedu negu docitakseliu (n = 399; 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn.; pritaikytas rizikos santykis [RS] = 0,78; 95 % pasikliautinis intervalas [PI] = 0,61 – 1,00; p = 0,047), ir kad plokščiųjų ląstelių karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172; 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn.; pritaikytas RS = 1,56; 95 % PI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Gydant skirtingos struktūros vėžį, klinikai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontrolinio tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n = 41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n = 540), pemetreksedo veiksmingumas (atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą ir laiką be ligos progresavimo [LBLP]) 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	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
• RS		0,99
• RS 95 % PI		(0,82 – 1,20)
• Ne žemesnioji p reikšmė (RS)		0,226
LBLP (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiais)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RS (95 % PI)		0,84 (0,71 – 0,997)
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
• Atsako dažnis (%) (95 % PI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
• Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4

Santrumpas: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n – visa imtis; LBLP = laiką be ligos progresavimo

Pirmaeilė NSLPV terapija

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

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

Gydomų grupių ligonių išgyvenimo LBLP ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių 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 1 725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo klinikai reikšmingą

išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. žemiau esančią lentelę).

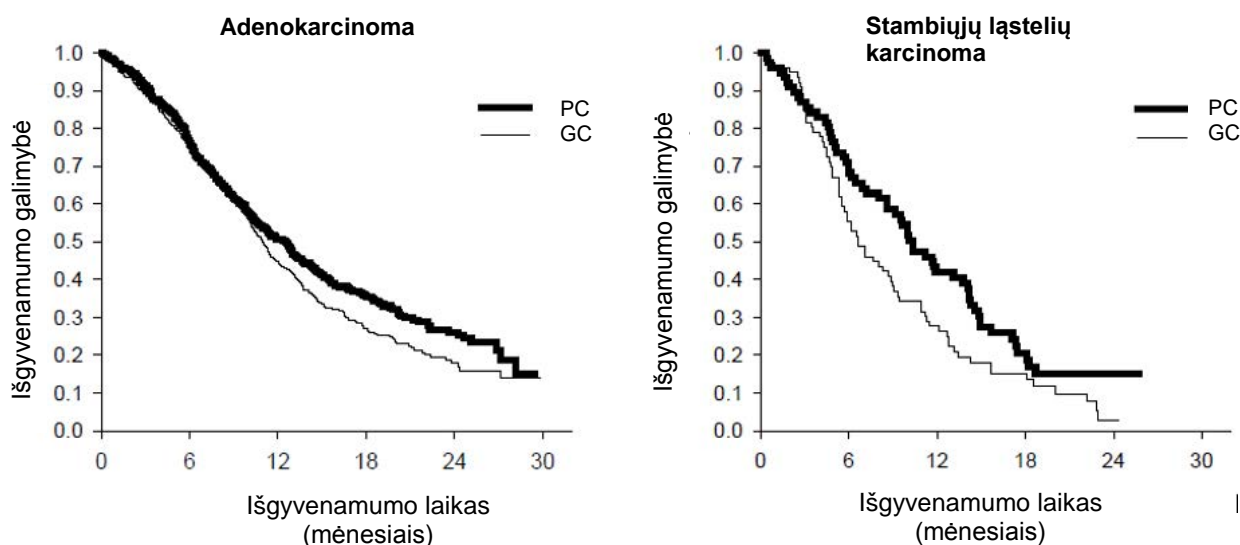
7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)

KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95 % PI)				Pritaikytas RS (95 % PI)	Pranašumas P reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N = 1 725)	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 – 9,0)	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 (1,00 – 1,51)	0,050

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; N – bendras tiriamųjų skaičius

^a Statistškai 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 darbepoetinu (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 7,0 %; $p = 0,021$).

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

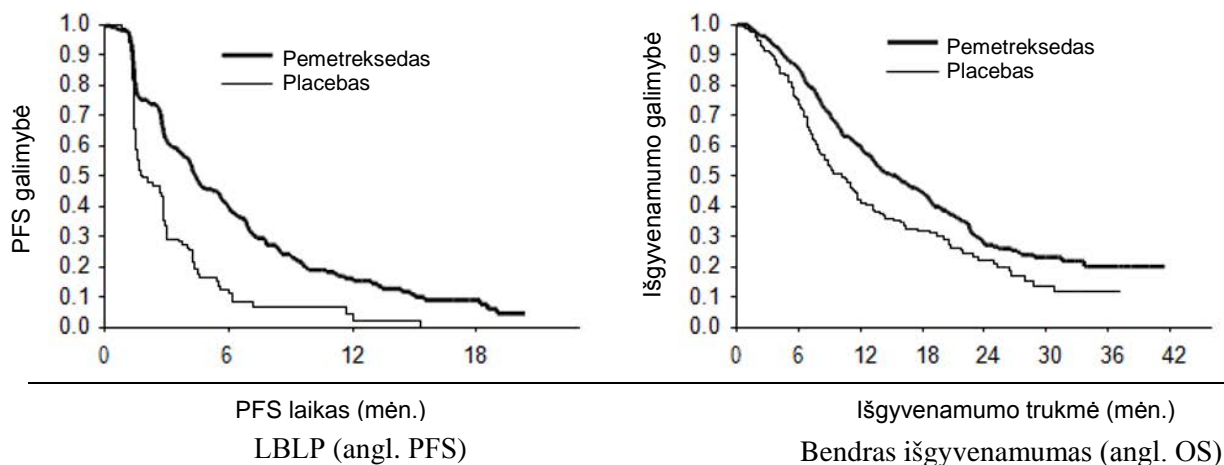
Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo (n = 581, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4,0 mėn. ir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

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

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

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

JMEN: Pemetreksedu, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, LBLP ir bendros išgyvenamumo trukmės Kaplan Meier diagramos.



PARAMOUNT

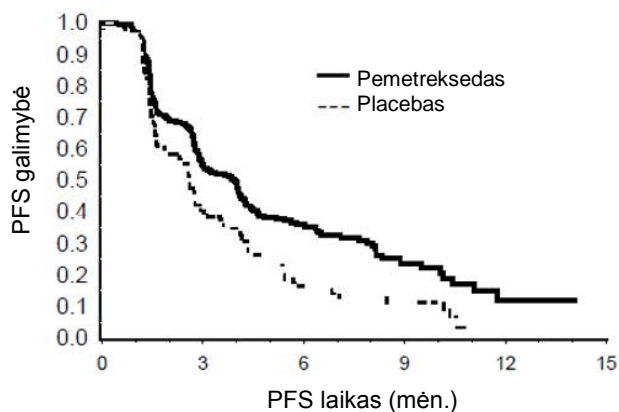
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės

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

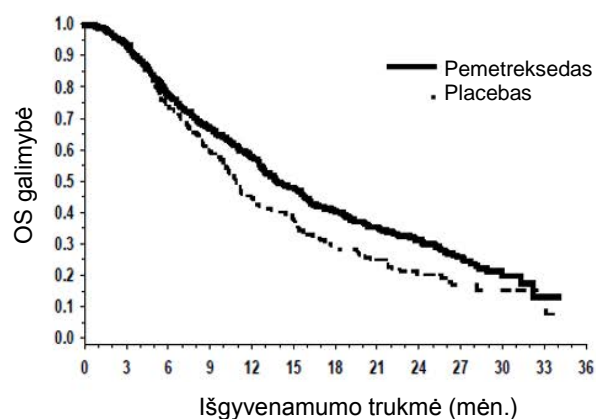
Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo grupėje, palyginti su placebo grupe (n = 472, nepriklausomai nuo populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio)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

Po įvadinio gydymo pemetreksedu plus cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebo (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95 % PI = 0,64-0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7 % pacientų, iš placebo vartojusių grupės – 21,7 %. Santykinis gydymo pemetreksedu efektas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į įvadinį gydymą, KOG 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 – 14,0 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: LBLP 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).



LBLP (angl. PFS)



Bendras išgyvenamumas (angl. OS)

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pemetreksedu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių pemetreksedo savybių tyrime dalyvavo 426 pacientai, sergantys įvairiais kietaisiais navikais. Jiems per 10 minučių į veną buvo infuzuojama 0,2–838 mg/m² vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m². Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81 % pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas jungimąsi 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 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai

Ištirpintas vaistinis preparatas ir infuzinis tirpalas

Pagal nurodymus ištirpintame pemetreksedo vaistiniame preparate ir infuziniame jo tirpale nėra antimikrobinių konservantų. Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniame preparate specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Guminiu kamščiu (fluoropolimeru dengta bromobutilo guma) užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 100, 500 arba 1 000 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonas

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniame preparate ruošti

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios pemetreksedo dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. 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. Švelniai flakoną sukioti,

kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 6,6–7,8. **Paruoštą tirpalą reikia skiesti.**

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. Švelniai flakoną sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 6,6–7,8. **Paruoštą tirpalą reikia skiesti.**

1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Švelniai flakoną sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8. **Paruoštą tirpalą būtina 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 poliolfino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
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 tirpalai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. 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 patenka 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 patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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 1 000 mg

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2015 m. lapkričio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Ispanija

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, 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 medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiška

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1038/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas, kodėl nepateikta informacija Brailio raštu

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 medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiška

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1038/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas, kodėl nepateikta informacija Brailio raštu

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 medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos pavidalu).

Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiška

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1038/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas, kodėl nepateikta informacija Brailio raštu

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Citotoksiška.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiška.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1038/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas, kodėl nepateikta informacija Brailio raštu

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos pavidalu).

Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiška.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1038/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas, kodėl nepateikta informacija Brailio raštu

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed medac 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed medac 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed medac 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Pemetrexed medac ir kam jis vartojamas

Pemetrexed medac yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

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

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

Pemetrexed 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 medac tinka išplitusiam plaučių vėžiui gydyti ligoniams, kurių liga progresavo po kitokios taikytos pradinės chemoterapijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed medac

Pemetrexed medac vartoti negalima

- jeigu yra alergija pemetreksedui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote (gydymo Pemetrexed medac 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 medac, jeigu:

- Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, Jums vartoti Pemetrexed medac 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 medac. 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;
- buvo arba bus taikomas spindulinis gydymas, nes kartu vartojant Pemetrexed medac galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija;
- Jūs neseniai skiepytas, nes pavartojus Pemetrexed medac, galima nepalanki reakcija;
- sergate arba anksčiau sirgote širdies liga;
- Jums apie plaučius susikaupė skysčio, nes gydytojas gali nutarti pašalinti jį prieš Pemetrexed medac 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 medac

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba klinikiniam provizoriui.

Ypaš svarbu pasakyti 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 medac 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.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Pemetrexed medac vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo Pemetrexed medac keliamą grėsmę. Pemetrexed medac gydymoms moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu

Žindymo laikotarpis

Pemetrexed medac vartojančios moterys turi nutraukti žindymą. Pasitarkite su gydytoju, kada saugu pradėti žindyti baigus gydymą.

Vaisingumas

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 6 mėnesius po gydymo Pemetrexed medac pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed medac metu ir paskui dar bent 6 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 6 mėnesius po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Prieš pradėdant gydymą Jūs galite kreiptis patarimo dėl spermos išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Pemetrexed medac sudėtyje yra natrio

Pemetrexed medac 100 mg

Šio vaistinio preparato 100 mg flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Pemetrexed medac 500 mg

Kiekviename šio vaistinio preparato 500 mg flakone yra 54 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,70 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Pemetrexed medac 1 000 mg

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 000 mg flakone yra 108 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 5,40 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Pemetrexed medac

Rekomenduojama Pemetrexed medac dozė – 500 mg 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 medac miltelius ištirpins natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale.

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

Pemetrexed medac 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 medac 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 mg deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed medac 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 medac laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350–1 000 µg). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed medac dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed medac dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitaminą B₁₂ (1 000 µg) per savaitę prieš Pemetrexed medac dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Pemetrexed medac 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, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga (dažnas poveikis): temperatūra – 38 °C 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 karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūsletumas (*Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradodate dusti arba esate išblyškę (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
- jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantų, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų);
- jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujų krešulių).

Gydymo pemetreksedu metu gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis 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) kiekiu 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, sukiantis 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
Nenormalus 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 apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Cukrinio diabeto forma, kuri visų pirmiausia pasireiškia dėl inkstų patologijos

Inkstų veiklos sutrikimas, susijęs su inkstų epitelio ląstelių, formuojančių inkstų kanalėlius, žūtimi.

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 medac

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas vaistas preparatas ir paruoštas infuzinis tirpalas: vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas tinkamai, ištirpinto pemetreksedo ir jo infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės nekinta 24 valandas šaldytuve (2–8 °C).

Šis vaistas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, nesuvertotą tirpalą būtina sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pemetrexed medac sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

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

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

Pemetrexed medac 1 000 mg. Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos pavidalu).

Miltelius ištirpinus, tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas, žr. 2 skyrių „Pemetrexed medac sudėtyje yra natrio“.

Pemetrexed medac išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed medac – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui stikliniame flakone su guminiu kamščiu.

Milteliai yra balti – šviesiai geltoni.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas su 100, 500 arba 1 000 mg pemetreksedo.

Registruotojas

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija
Tel. +49 4103 8006-0
Faksas +49 4103 8006-100

Gamintojas

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

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Čekija
Tel. +420 516 427 311
Faksas +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija
Tel. +49 4103 8006-0
Faksas +49 4103 8006-100

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/m.}.

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 medac dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Pemetrexed medac 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 medac 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.

Pemetrexed medac 1 000 mg:
1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Švelniai flakoną sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba

geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto tirpalo pH yra 6,6-7,8.
Paruoštą tirpalą būtina 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 maišeliai. Pemetreksedas yra nesuderinamas su skiedikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą.
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 tirpalai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. 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 mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.