

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

Toliau esančioje lentelėje nurodyti dažnis ir sunkumas nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta > 5 % iš 265 pacientų, atsitiktinai priskirtų vartoti vien pemetreksedo (kartu su folio rūgšties ir vitamino B₁₂ papildais) bei 276 pacientų, atsitiktinai priskirtų vartoti vien docetakselio. Visi pacientai sirgo lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu ir jau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais.

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

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

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

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

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

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

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

Organų sistemų klasės	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksedas ir (arba) cisplatina (n = 839)		Gemcitabinas ir (arba) cisplatina (n = 830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų ar granulocitų skaičiaus sumažėjimas	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų skaičiaus sumažėjimas	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Skonio jutimo sutrikimas	8,1	0,0***	8,9	0,0***

Organų sistemų klasės	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksedas ir (arba) cisplatina (n = 839)		Gemcitabinas ir (arba) cisplatina (n = 830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas ir (arba) faringitas	13,5	0,8	12,4	0,1
	Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Dažnas	Dispepsija ir (arba) rėmuo	5,2	0,1	5,9	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažnas	Išbėrimas arba pleiskanojimas	6,6	0,1	8,0	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

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

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

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

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

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

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs $< 1\%$ pacientų, kurie atrinkus atsitiktinių imčių būdu, buvo gydomi cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, buvo GGT aktyvumo padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

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

Toliau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris, kaip manoma, galėjo priklausyti nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: n = 663) ir tęsinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: n = 539) tyrimų metu pasireiškė $> 5\%$ iš 800 pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų,

atsitiktinių imčių būdu atrinktų gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamiesiems gydymas buvo visiškai papildytas folio rūgštimi ir vitaminu B₁₂.

Organų sistemų klasės	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas*** (n = 800)		Placebo*** (n = 402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	18,0	4,5	5,2	0,5
	Dažnas	Leukocitų skaičiaus sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų kiekio sumažėjimas	8,4	4,4	0,2	0,0
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5,0	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Dažnas	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozitas ir (arba) stomatitas	6,8	0,8	1,7	0,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	ALT (SGPT) suaktyvėjimas	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) suaktyvėjimas	5,9	0,0	1,7	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas arba pleiskanojimas	8,1	0,1	3,7	0,0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažnas	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų sutrikimai***	7,6	0,9	1,7	0,0
Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, CTCAE – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, NCI – Nacionalinis vėžio institutas, SGOT – serumo glutamato-oksaloacetato aminotransferazė, SGPT – serumo glutamato-piruvato aminotransferazė.						
Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni – $\geq 10\%$, dažni – nuo $> 5\%$ iki $< 10\%$. Visų reiškinių, kurie, pranešėjo nuomone, gali būti susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.						
** Žr. NCI CTCAE kriterijus (versija 3.0; NCI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal CTCAE versiją 3.0.						

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

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

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

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

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

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

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

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams buvo nedažnų pancitopenijos atvejų.

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

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

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažniais atvejais pasireiškė edema.

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

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu dažnai pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie šias pemetreksedu gydomiems pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas.

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

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

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

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

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

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

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

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Dažniausiai buvo pranešama apie apatinių galūnių eritomatozinę edemą, kurios dažnis nežinomas.

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų de novo biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjęs folatų pernašai ir membranos folatus

prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant 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 pemetreksedas kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgštis 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 rūgštis ir vitamino B₁₂ per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje.

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

Veiksmingumo parametrai	Vaistu gydyti atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	Pemetreksedas ir (arba) cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetreksedas ir (arba) cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % PI)	(10,0–14,4)	(7,8–10,7)	(11,4–14,9)	(8,41–1,9)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiais)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % PI)	(4,9–6,5)	(2,8–4,4)	(5,3–7,0)	(2,8–4,5)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiais)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % PI)	(3,9–4,9)	(2,1–2,9)	(4,3–5,6)	(2,2–3,1)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % PI)	(34,8–48,1)	(12,0–22,2)	(37,8–53,4)	(13,8–26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė*	<0,001		<0,001	
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas. * p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių. ** Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir ištisai papildomai gydytų pacientų (n = 167) grupė.				

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukeliama simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (n = 212) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatiną (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 NSLPV terapija

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

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

Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje

	Pemetreksedas	Docetakselis
Išgyvenamumo laikas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana (m)	8,3	7,9
95 % medianos PI	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
RS	0,99	
RS 95 % PI	(0,82–1,20)	
Ne žemesnioji p reikšmė (RS)	0,226	
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2,9	2,9
RS (95 % PI)	0,97 (0,82–1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2,3	2,1
RS (95 % PI)	0,4 (0,71–0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
Atsako dažnis (%) (95 % PI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n – visa imtis.		

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio (AC), palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu (GC), veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą

išgyvenamumą RS: 0,94; 95 % PI = 0,84–1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOg buvo 0 arba 1.

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

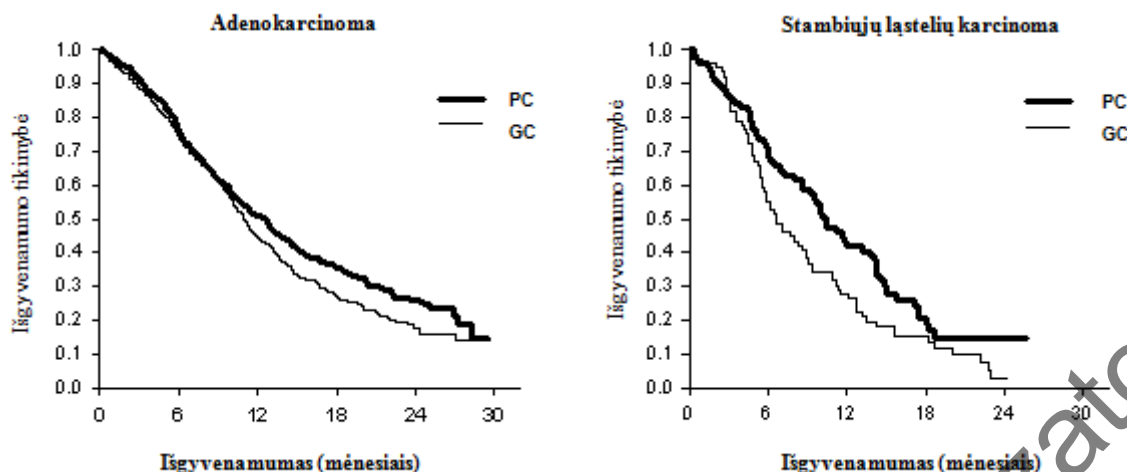
Gydomų grupių ligonių išgyvenimo laikas be ligos progresavimo (LBP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių LBP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95 % PI = 0,94–1,15), bendras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

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

Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu

(KGP ir pogrupiai pagal vėžio audinio struktūrą)	Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95 % PI)				Pritaikytas RS (95 % PI)	Pranašumas P reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	(n = 862)	10,3 (9,6–10,9)	(n = 863)	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinoma (n = 847)	12,6 (10,7–13,6)	(n = 436)	10,9 (10,2–11,9)	(n = 411)	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Stambiųjų ląstelių (n = 153)	10,4 (8,6–14,1)	(n = 76)	6,7 (5,5–9,0)	(n = 77)	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Kiti vaistiniai preparatai. (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, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.						
^a Statistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškai pasikliautinis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 (p < 0,001)						

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



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

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

Palaikomoji NSLPV terapija

JMEN

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

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

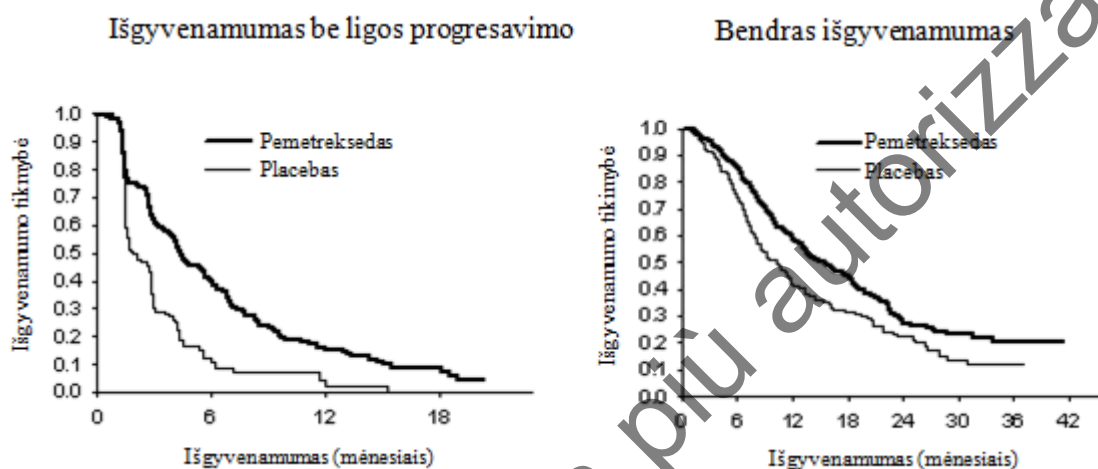
Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams ($n = 430$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95 % PI: 0,37–0,6; $p = 0,00001$). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų ($n = 481$) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7;

95 % PI: 0,56–0,88; $p = 0,002$). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95 % PI: 0,56–0,88; $p = 0,002$).

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

Gydant skirtingos struktūros vėžį, klinikai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

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



PARAMOUNT

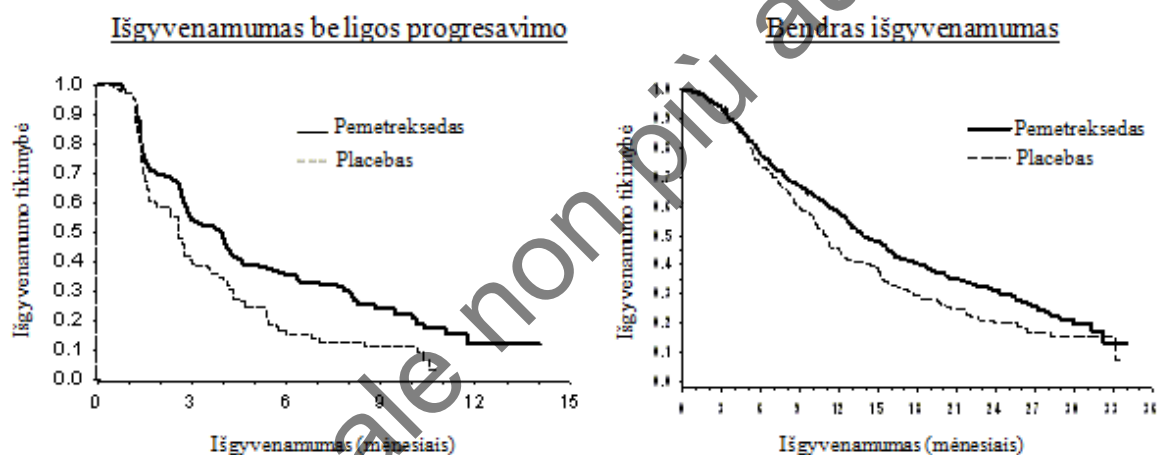
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu testinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC ($n = 359$) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC ($n = 180$) pacientams, sergantiems lokaliai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

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 ($n = 472$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 3,9 mėn. ir 2,6 mėn.) (rizikos santykis: 0,64; 95 % PI: 0,51–0,81; $p < 0,0002$). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. 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 ALIMTA, 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, EKOg pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir dvejus metus dažnis buvo atitinkamai 58 % ir 32 %, placebo vartojusių pacientų – atitinkamai 45 % ir 21 %. Nuo pirmojo įvadinio gydymo pemetreksedu plus cisplatina pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebo gydomos grupės pacientų – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78; 95 % PI: 0,64–0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3 %, iš placebo grupės – 71,7 %.

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



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

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Amrap tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Bendras sisteminis pemetreksedo klirensas – 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – 3,5 valandos, kai inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.). Įvairiems pacientams inkstų klirensas įvairuoja vidutiniškai 19,3 %. Pemetreksedo bendra sisteminė ekspozicija (AUC) ir didžiausia koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei. Daug kartų kartojant gydymo ciklus, pemetreksedo farmakokinetika lieka pastovi.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
18 mėnesių

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
2 metai

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
2 metai

Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Praskiestas ir vartojimui paruoštas Pemetrexed Pfizer infuzinis tirpalas chemiškai ir fiziškai stabilus išėmus iš šaldytuvo ir 24 valandas laikomas 25°C.

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą 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. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su brombutilo gumos kamščiu. Flakone yra 100 mg, 500 mg arba 1 000 mg pemetreksedo

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Pemetrexed Pfizer galima tirpinti tik steriliame injekcininiame vandenyje.

100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Švelniai flakoną sukoti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 5,7–7,7. **Paruošta tirpalą reikia skiesti, kaip nurodyta toliau.**

500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Švelniai flakoną sukoti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 5,7–7,7. **Paruoštą tirpalą reikia skiesti, kaip nurodyta toliau.**

1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo. Švelniai flakoną sukoti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 5,7–7,7. **Paruošt tirpalą reikia skiesti, kaip nurodyta toliau.**

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam, taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolfeno infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.

6. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.
7. Pemetreksedo tirpalas skirtas vienkartiniam naudojimui.

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 toksiškus poveikius, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrejas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[{MMMM mm}]

Išsami informacija apie šį 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

Medicinale non più autorizzato

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

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

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

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, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, 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.

Medicinale non più autorizzato

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Medicinale non più autorizzato

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽURĖ (100 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).
Miltelius ištirpinus, kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

100 mg

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Ištirpinto preparato tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

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

Nepanaudotą turinį tinkamai pašalinti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1183/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (100 mg)

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.
Žr. pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽURĖ (500 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

500 mg

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Ištirpinto preparato tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nepanaudotą turinį tinkamai pašalinti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1183/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (500 mg)

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.
Žr. pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

Medicinale non più autorizzato

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽURĖ (1 000 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 000 mg

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Ištirpinto preparato tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

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

Nepanaudotą turinį tinkamai pašalinti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1183/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (1 000 mg)

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

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.
Žr. pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 000 mg

6. KITA

Medicinale non più autorizzato

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Medicinale non più autorizzato

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed Pfizer 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, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Pemetrexed Pfizer ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Pfizer yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Pfizer

Pemetrexed Pfizer vartoti negalima:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasakykite gydytojui ar klinikiniam provizoriui, kadangi Jums vartoti Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer. Gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba

atidėti vartojimą, atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę, arba tada, kai kraujo ląstelių skaičius per mažas. Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas nurodys gerti daug skysčių ir tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

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

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

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

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

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams pemetrexed vartoti netinka.

Kiti vaistai ir Pemetrexed Pfizer

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

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

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite savo gydytojui. Nėštumo metu pemetreksedo vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Pemetreksedu gydomoms moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu.

Žindymas

Jei maitinate krūtimi, apie tai pasakykite savo gydytojui. Gydymo pemetreksedu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 6 mėnesius po gydymo pemetreksedu pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemetreksedu 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 Pfizer gali sukelti nuovargį. Būkite atidūs vairuodami automobilį ir dirbdami su mechanizmais.

3. Kaip vartoti Pemetrexed Pfizer

Pemetrexed Pfizer dozė – 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint apskaičiuoti kūno paviršių, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas priklausomai nuo kraujo ląstelių skaičiaus ir bendrosios būklės. Klinikinis provizorius, slaugytojas

arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Pfizer miltelius ištirpins injekcinio vandens ir 5 % gliukozės injekciniame tirpale.

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

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 Pfizer infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai

Kortikosteroidai. Gydytojas Jums išrašys kortikosteroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Pfizer infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Šio vaisto Jums skiriama siekiant sumažinti odos reakcijų, kurių gali atsirasti vėžio gydymo metu, dažnį ir sunkumą.

Vitaminų papildai. Gydytojas paskirs Jums gydymo Pemetrexed Pfizer laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Pfizer dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Pfizer dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirks vitamino B₁₂ (1 000 mikrogramų) per savaitę prieš Pemetrexed Pfizer dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Pemetrexed Pfizer gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukiamas toksinis poveikis.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Jeigu pasireiškia kuri nors iš toliau išvardytų būklių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

- jeigu karščiujate 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 karščiujate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslėtumas (*Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradodate dusti arba esate išblyškęs (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
- jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenu, nosies, burnos 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 kraujavimų).

Pemetreksedas gali sukelti toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- mažas hemoglobino kiekis (anemija);
- mažas kraujo plokštelių (trombocitų) kiekis;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- burnos skausmas, paraudimas, patinimas ar išopėjimas;
- pykinimas;
- apetito netekimas;
- nuovargis;
- odos išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- vidurių užkietėjimas;
- jutimų praradimas;
- inkstų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- alerginė reakcija: odos išbėrimas, deginimas ar perštėjimas;
- infekcija, įskaitant sepsį;
- karščiavimas;
- dehidracija;
- inkstų nepakankamumas;
- odos dirginimas ir niežėjimas;
- krūtinės skausmas;
- raumenų silpnumas;
- konjunktyvitas (akių junginės uždegimas);
- skrandžio veiklos sutrikimas;
- pilvo skausmas;
- skonio pojūčio pokytis;
- kepenų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys;
- ašarojimas;
- padidėjusi odos pigmentacija.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas;
- dažnas širdies ritmas;
- stemplės gleivinės uždegimas (jo atvejų buvo gydymo pemetreksedu ar radioaktyviaisiais spinduliais metu);
- kolitas (storosios žarnos gleivinės uždegimas, kurio metu galimas kraujavimas iš žarnos arba tiesiosios žarnos);
- intersticinis pneumonitas (plaučių oro maišelių randėjimas);
- edema (padidėjusio skysčių kaupimosi kūno audiniuose sukeltas pabrinkimas). Gydymo pemetreksedu metu, paprastai vartojant kartu su kitais vaisiais nuo vėžio, kai kuriuos pacientus ištiko širdies priepuolis, smegenų insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (mini insultas);
- pancitopenija (kartu sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekis);
- radiacinis pneumonitas (su spinduliniu gydymu susijęs plaučių oro maišelių randėjimas) gali pasireikšti pacientams, kuriems prieš gydymą, jo metu arba baigus gydymą pemetreksedu taip pat yra taikomas spindulinis gydymas;
- galūnės skausmas, maža temperatūra ir spalvos pokyčiai;
- kraujo krešulių atsiradimas plaučių kraujagyslėse (plaučių embolija).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- odos reakcijos į švitinimą (odos išbėrimas, panašus į sunkų nudegimą nuo saulės) atsinaujinimas, kuris anksčiau radioaktyviaisiais spinduliais švitintame odos plote gali atsirasti praėjus kelioms dienoms ar metams po švitinimo;
- pūslinės būklės (odos ligos, kurios pasireiškia pūslėmis), įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę;
- Hemolizinė anemija (anemija dėl raudonųjų kraujo ląstelių irimo);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

Dažnis nežinomas: dažnis negali būti nustatytas remiantis turimais duomenimis

- apatinių galūnių patinimas su skausmu ir paraudimu;
- padidėjęs šlapimo kiekis;
- troškulys ir padidėjęs vandens suvartojimas;
- hipernatremija – padidėjęs natrio kiekis kraujyje;
- odos uždegimas, daugiausiai apatinių galūnių patinimas, skausmas ir paraudimas.

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 Pfizer

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
100 mg flakoną laikyti ne didesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
500 mg flakonui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 000 mg flakonui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas preparatas ir infuziniai tirpalai: jeigu tirpalas paruoštas tinkamai, cheminės ir fizinės savybės išliks nepakitusios 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą 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. 2–8 °C temperatūroje laikyti negalima.

Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaisto kokybė nepriklauso. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistus būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.

Vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą tirpalą reikia sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pemetrexed Pfizer sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo ditrometamino forma).

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

Pagalbinė medžiaga yra manitolis.

Pemetrexed Pfizer išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed Pfizer – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, stiklo flakone. Milteliai yra balti, šviesiai geltoni arba žalsvai gelsvi, liofilizuoti.

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

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Jungtinė Karalystė

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

UK
Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

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

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo, vaistinio preparato ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Pemetrexed Pfizer galima tirpinti tik steriliu injekciniu vandeniu.

Pemetrexed Pfizer 100 mg flakonas:
100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pemetrexed Pfizer 500 mg flakonas:
500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg flakonas:
1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautume tirpalą, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Švelniai flakoną sukiooti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 5,7–7,7. **Paruošta tirpalą reikia skiesti.**

4. Toliau Pemetrexed Pfizer skiesti galima tik 5 % gliukozės tirpalu be konservantų. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml 5 % gliukozės 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 maišai. Pemetreksedas nedera su skiedikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį ir Ringerio injekcinį tirpalą
6. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.
7. Pemetreksedo tirpalas skirtas 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 papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės 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.

Medicinale non più autorizzato