

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Armisarte 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 20 ml kontsentraadiga sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 34 ml kontsentraadiga sisaldab 850 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 40 ml kontsentraadiga sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge, värvitu või kergelt kollakas või kollakas-roheline lahus.

pH on vahemikus 7,0...8,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrekseedi kokombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kel esineb lokaalselt kauglearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrekseedi monoterapia on näidustatud lokaalselt kauglearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

Pemetrekseedi monoterapia on näidustatud teise valiku ravina patsientidele, kel esineb lokaalselt kauglearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pemetrekseedi tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga

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

Pemetrekseed monoterapiana

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

Premedikatsiooni skeem

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

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

Jälgimine

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

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

Annuse korrigeerimine

Annuse korrigeerimine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehmatoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taas alustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad pemetrekseedi monoterapiaga või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta — hematoloogiline toksilisus	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv $\geq 50\,000$ /mm ³	75 % eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000$ /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000$ /mm ³ verejooksu puhul ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50 % eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini).

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

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud $\geq$ 3. aste (välja arvatud neurotoksisus), tuleb pemetrekseedi ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taas alustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

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

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

^b välja arvatud neurotoksisus

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

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

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

Pemetrekseedi-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähte ning pärast 3. või 4. astme neurotoksisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub pemetrekseedi asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

metastaasideta) või > 5,0 korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

Manustamisviis

Armisarte on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Seda tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb järgida enne Armisarte käsitlemist või manustamist, ning Armisarte manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45 kuni 79 ml/min) peaksid hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVR) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseid manustamist (vt lõik 4.5).

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

Ainult pemetrekseid või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseid kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruhaigusest ja neeru tubulaarne kroonilisest. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseid kasutamise lõpetamist.

Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkru diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

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

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

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

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

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

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

Eelnevalt nädalaid või aastaid kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Pemetrekseedi samaaegne manustamine koos OAT3 (orgaaniliste anioonide transporter 3) inhibiitoritega (nt probenetsiid, penitsilliin, prootonpumba inhibiitorid [PPIid]) põhjustab pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ainete kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik.

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

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

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

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

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

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

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

Samaaegne kasutamine on mittesoovitav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid.

Suguküpsel meestel soovitatakse ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning last mitte viljastada.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pemetrekseed ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ometi on täheldatud, et pemetrekseed võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenias, leukopeenias, trombotsütopeenias; ja seedetrakti toksilisus, mis väljendub anoreksias, iivelduses, oksendamises, kõhulahtisuses, kõhukinnisuses, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotransferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelikokkuvõte

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

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

Tabel 4. Erineva raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedused hoolimata põhjuslikust seosest, mida on täheldatud olulistes registreerimisuuringutes: JMEI (pemetrekseed vs. dotsetakseel), JMBD (pemetrekseed ja tsisplatiin vs. gemtasiin ja tsisplatiin), JMCH (pemetrekseed pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseed pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farügiit	Sepsis ^b			Dermohüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiini-sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsütiide arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire	Tserebrovaskulaarne juhtum			

		Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Peapööritus	Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato- konjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				
Südame häired		Südamepuudu- likkus Arütmia	Stenokardia Müokardi- infarkt Koronaartõbi Supraventriku- laarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoor- sed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboo- lia Interstitsiaalne pneumoniit ^{bd}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforat- sioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmen- tatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaal- ne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit	

					Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudo-selluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Pürekсия Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				
Uuringud		Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekke fenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt alajäsemetel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseid käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseid transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseid kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on toimeaine kestvam toime maliigsetes rakkudes.

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

Kliiniline efektiivsus

Mesotelioom

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

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

Tabel 5. Pemetrekseedi pluss tsisplatiini efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maligne mesotelioomi korral

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

Lühend: CI = usaldusintervall

* p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

** pemetrekseedi/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167)

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

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

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

Tabel 6. Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientidel ITT populatsioonis

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelarenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetrekseedi koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuremuse (korregeeritud riski suhtarvuga 0,94; 95 % CI = 0,84 - 1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmase efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

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

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

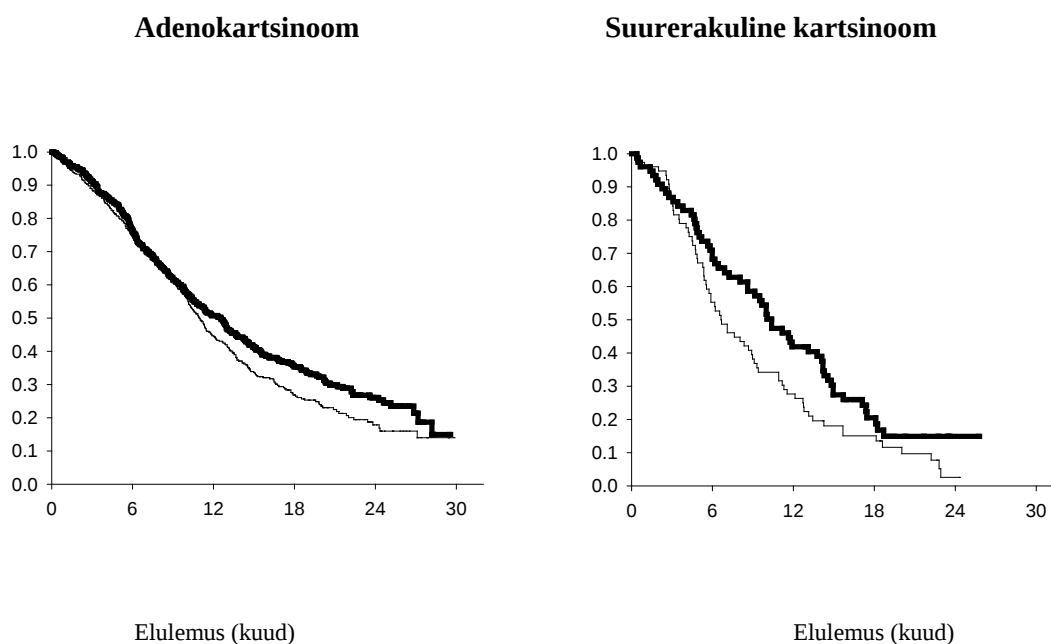
Tabel 7. Pemetrekseed + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsiooni ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riski suhtarv (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokartsinoom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurerakuline (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muud (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Lamerakuline (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Lühendid: CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatsus; N = kogu populatsiooni suurus.

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

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Vertikaalsel teljel: Tõenäoline elulemus

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi

JMEN

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

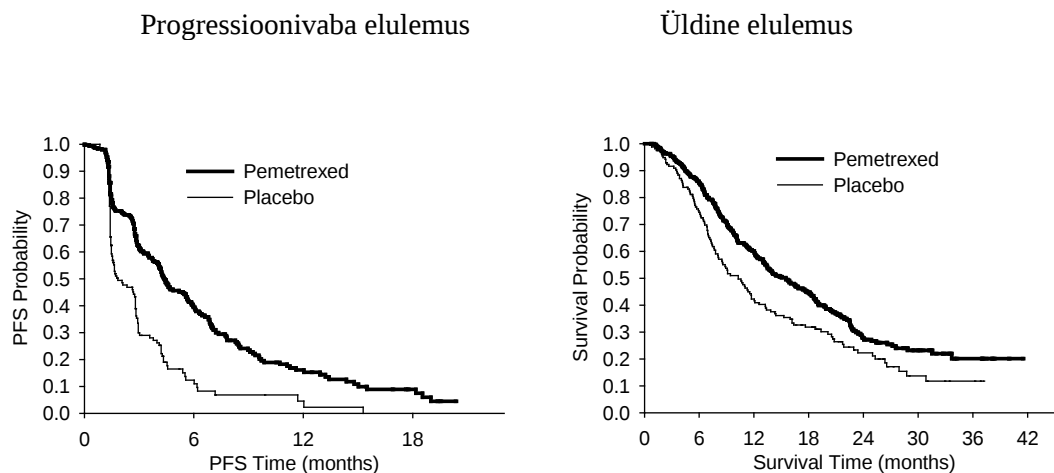
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi-rühmas platseeborühmaga võrreldes (n = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95 % CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$).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

Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemetrekseedi -rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,47, 95 % CI = 0,37 - 0,60, $p = 0,00001$. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 481) oli üldise elulemuse mediaan 15,5 kuud pemetrekseedi -rühmas ja 10,3 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,70, 95 % CI = 0,56 - 0,88, $p = 0,002$). Kui induktsioonfaas kaasa arvata, oli muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel üldise elulemuse mediaan 18,6 kuud pemetrekseedi -rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,71, 95 % CI = 0,56 - 0,88, $p = 0,002$).

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

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetrekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

JMEN: Kaplani-Meieri graafikud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse kohta pemetrekseid võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



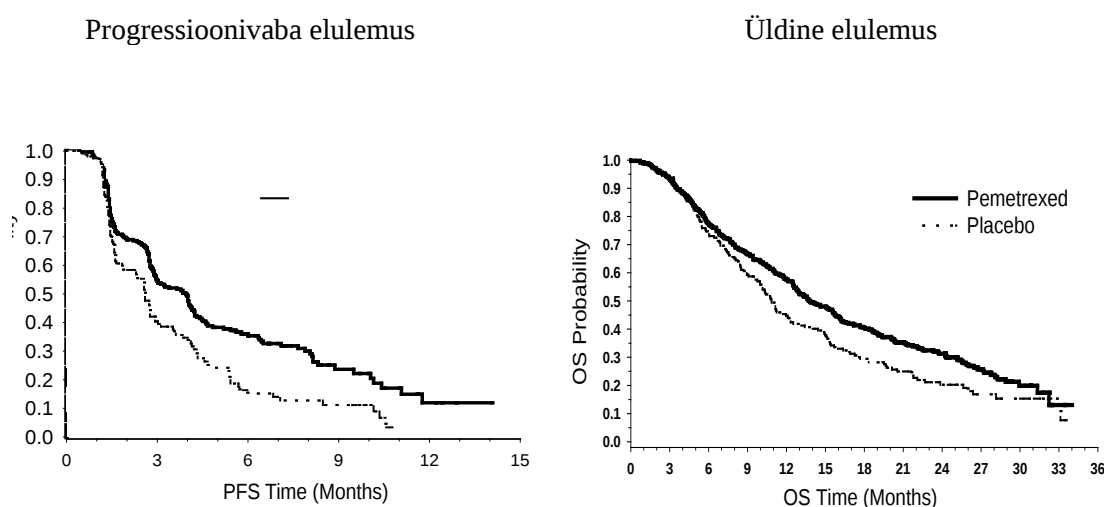
PARAMOUNT

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

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

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

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamool (pH korrigeerimiseks)
Sidrunhape
Metioniin
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Kuna puuduvad teised sobivusuuringud, siis seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

Armisarte sisaldab abiaina trometamooli. Trometamool on sobimatu tsisplatiiniga, tulemuseks on tsisplatiini lagundamine.

Manustamiseks kasutatav intravenoosne infusioonisüsteem tuleb pärast Armisarte'e manustamist läbi loputada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast viaali esmast avamist

4 ml viaal (100 mg / 4 ml)

Temperatuuril 2...8 °C hoituna on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul.

20 ml (500 mg / 20 ml), 34 ml (850 mg / 34 ml) ja 40 ml (1000 mg / 40 ml) viaalid

Temperatuuril 2...8 °C hoituna on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 14 päeva jooksul.

Viaali kummist punnkorki võib läbistada ja sisu eemaldada maksimaalselt kaks korda.

Lahjendatud lahus

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 5% glükoosilahuse ja 0,9% naatriumkloriidilahuse kasutamise korral 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja 7 päeva jooksul külmkapi temperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul kui avamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust klaasist viaal (tüüp I), mis on suletud I-tüüp kummist (bromobutüül) korgi ja polüpropüleenist kaitsekettaga alumiiniumkattega. Viaalid võivad olla ümbritsetud kaitsva ümbrisega või mitte olla.

Pakendi suurused

1 x 4 ml viaal (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml viaal (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml viaal (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml viaal (1000 mg/40 ml)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.

2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Armisarte'e viaalide arv.

3. Armisarte tuleb lahjendada säilitusainetevaba 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahusega. Vajalik kogus pemetrekseedi kontsentrati lahjendatakse 100 ml 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahusega ja manustatakse intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul.

4. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.

5. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.

6. Viaali kummist punnkorki võib läbistada ja sisu eemaldada maksimaalselt kaks korda. Viaali jäänud kasutamata ravimpreparaat, mille kasutusaegne kõlblikkusaeg on möödunud, või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. Jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Horvaatia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Itaalia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumeenia

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Armisarte 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena)

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks 20 ml viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks 34 ml viaal sisaldab 850 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks 40 ml viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

3. ABIAINED

Abiained: trometamool, sidrunhape, metioniin ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

4 ml viaal

20 ml viaal

34 ml viaal

40 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

Lahjendada ainult 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahusega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1063/001 4 ml viaal
EU/1/15/1063/002 20 ml viaal
EU/1/15/1063/004 34 ml viaal
EU/1/15/1063/003 40 ml viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Armisarte 25 mg/ml steriilne kontsentraat
pemetrekseed
IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/4 ml

6. MUU

Tsütotoksiline

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Armisarte 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pemetrekseed
IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Armisarte 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat pemetrekseed

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Armisarte ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Armisarte kasutamist
3. Kuidas Armisarte't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Armisarte't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Armisarte ja milleks seda kasutatakse

Armisarte on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks. Ta sisaldab toimeainena pemetrekseedi. Pemetrekseed kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse foolhappe analoogideks ning nad häirivad protsesse, mis on hädavajalikud rakkude jagunemisel.

Armisarte't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloolumulise mesotelioomi –(see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

Armisarte't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kauglearenenud staadiumis patsientidel esialgselt raviks.

Armisarte't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugle arenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Armisarte't kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kauglearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne Armisarte kasutamist

Armisarte't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Armisarte saamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest te võib-olla ei tohi Armisarte't saada.

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Armisarte't

manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

Kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, siis rääkige sellest arstile, sest seoses Armisarte-raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaksineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Armisarte'ga võib see tekitada halva reaktsiooni.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud südamehaigus.

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, siis võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne Armisarte-ravi algust.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Armisarte

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen). MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Armisarte infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te neid tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVR.

Palun teavitage oma arsti sellest, kui te võtate prootonpumba inhibiitoriteks nimetatavaid ravimeid (omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool ja rabeprasool), mida kasutatakse kõrvetiste ja happe tagasivoolu raviks.

Sarnaselt teistele keemiaravi preparaatidele, ei soovitata ka Armisarte't kasutada koos nõrgestatud elusvaktsiinidega. Vajadusel tuleb kasutada inaktiveeritud vaktsiine.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga**. Armisarte kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Armisarte kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Armisarte-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui te imetate, pidage nõu oma arstiga. Imetamine tuleb Armisarte kasutamise ajaks lõpetada.

Viljakus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Armisarte'ga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Armisarte'ga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Armisarte'ga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Armisarte võib mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Armisarte võib teie tekitada väsimusetunde. Olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

3. Kuidas Armisarte't kasutada

Armisarte 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati manustab teile alati tervishoiutöötaja. Armisarte annus on 500 milligrammi teie kehapiina iga ruutmeetri kohta. Teie keha pindala väljaarvutamiseks mõõdetakse teie pikkust ja kehakaalu. Arst kasutab teile vajaliku annuse väljaarvutamiseks teie keha pindala. Olenevalt teie vererakkude hulgast ja üldseisundist, võib annust kohandada või ravi edasi lükata. Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst on Armisarte kontsentrati lahjendanud 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

Armisarte't manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Armisarte't kasutatakse koos tsisplatiiniga:

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

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Kortikosteroidid: arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Armisarte-ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

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

Teie seisundit jälgitakse kogu ravi ajal hoolikalt. Siia kuuluvad regulaarsed vereanalüüsid, sh maksa ja neerude tööd kontrollivad analüüsid. Nende analüüside tulemustest lähtuvalt võidakse teie ravimi annust muuta või ravi edasi lükata.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Pöörduge otsekohearsti poole, kui täheldate endal mõnda järgmistest toimetest:

- Palavik või infektsioon (vastavalt sage või väga sage): kui teie kehatemperatuur on 38° C või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla langenud, mis on väga sage). Infektsioon (sepsis) võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Kui teil tekib valu rinnus (sage) või suureneb südame löögisagedus (aeg-ajalt).
- Kui teil tekivad valu, punetus, turse või haavandid suus (väga sage).
- Allergiline reaktsioon: kui teil tekib nahalööve (väga sage) / kipitus või kihelus (sage) või palavik (sage). Harva võivad nahareaktsioonid olla tõsised ja lõppeda surmaga. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib raske lööve või sügelus, või villid (Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs).
- Kui tunnete väsimust, jõuetust, hakkate kergesti hingeldama või kui olete kahvatu (sest teie hemoglobiini tase võib olla madalam, mis on väga sage).

- Kui teil esineb igemete, nina või suu limaskesta veritsust või kestvaid verejookse, uriin on punakas või roosakas või tekivad ootamatud verevalumid (kuna teie trombotsüütide arv võib olla langenud, mis on sage).
- Kui teil tekib äkiline õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Armisarte muud kõrvaltoimed võivad veel olla:

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

- Infektsioon
- Farüngiit ehk neelupõletik (kurguvalu)
- Neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv
- Valgete vereliblede väike arv
- Hemoglobiiniisalduse vähenemine
- Valu, punetus, turse või haavandid suus
- Söögiisu kaotus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Nahalööve
- Naha ketendamine
- Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist
- Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- Veremürgitus
- Palavik koos neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valged verelibled) väikese arvuga
- Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv
- Allergiline reaktsioon
- Vedelikukaotus
- Maitsemuutused
- Motoorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada lihaskõrvaltoimeid ja -atroofiat (kärbus), peamiselt kätes ja jalgades
- Sensorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada tundlikkuse kadumist, põletavat valu ja ebakindlat kõnnakut
- Peapööritus
- Silma sidekesta ehk konjunktivi (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) põletik
- Silmade kuivus
- Vesised silmad
- Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus
- Silmalaugude turse
- Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu
- Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)
- Ebakorrapärane südamerütm
- Seedehäire
- Kõhukinnisus
- Kõhuvalu
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- Naha liigpigmentatsioon
- Naha sügelus
- Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda
- Juuste väljalangemine
- Nõgestõbi
- Neerutalitluse lakkamine
- Neerutalitluse halvenemine

- Palavik
- Valu
- Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid
- Valu rindkeres
- Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

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

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

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

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

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

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

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

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

Teil võib tekkida ükskõik missugune neist sümptomitest ja/või seisunditest. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, siis rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Armisarte't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ / EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal

Hoida ja transportida külmas (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaeg pärast viaali esmast avamist

4 ml viaal (100 mg / 4 ml)

Temperatuuril 2...8 °C hoituna on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul.

20 ml (500 mg / 20 ml), 34 ml (850 mg / 34 ml) ja 40 ml (1000 mg / 40 ml) viaalid

Temperatuuril 2...8 °C hoituna on kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 14 päeva jooksul.

Infusioonilahus

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja 7 päeva jooksul külmkapi temperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul kui avamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Armisarte't ei tohi kasutada kui selles esineb mistahes võõrosakesi.

Viaali jäänud kasutamata lahus, mille kasutusaegne kõlblikkusaeg on möödunud, tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Armisarte sisaldab

Toimeaine on pemetrekseedi. Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 20 ml kontsentraadiga sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 34 ml kontsentraadiga sisaldab 850 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Üks viaal 40 ml kontsentraadiga sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddihappena).

Teised koostisosad on trometamool (pH korrigeerimiseks), sidrunhape, metioniin ja süstevesi.

Kuidas Armisarte välja näeb ja pakendi sisu

Armisarte infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge, värvitu või kergelt kollakas või kollakas-roheline lahus.

Armisarte't turustatakse värvitust klaasist viaal, mis on suletud kummist korki ja polüpropüleenist kaitsekettaga alumiiniumkattega. Viaalid võivad olla ümbritsetud kaitsva ümbrisega või mitte olla.

Iga Armisarte pakend sisaldab ühte viaali.

Pakendi suurused

1 x 4 ml viaal (100 mg/4 ml)
1 x 20 ml viaal (500 mg/20 ml)
1 x 34 ml viaal (850 mg/34 ml)
1 x 40 ml viaal (1000 mg/40 ml)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Tootja

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Horvaatia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Itaalia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemetrekseedi lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Armisarte viaalide arv.
3. Armisarte tuleb lahjendada säilitusainetevaba 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahusega. Vajalik kogus pemetrekseedi kontsentrati lahjendatakse 100 ml 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahusega ja manustatakse intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul.
4. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringeri laktaadi ja Ringeri lahusega.

Armisarte sisaldab abiainena trometamooli. Trometamool on sobimatu tsisplatiiniga, tulemuseks on tsisplatiini lagundamine. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Manustamiseks kasutatav intravenoosne infusioonisüsteem tuleb pärast Armisarte manustamist läbi loputada.
5. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate nähtavaid osakesi.
6. Viaali kummist punnkorki võib läbistada ja sisu eemaldada maksimaalselt kaks korda. Viaali jäänud kasutamata ravim, mille kasutusaegne kõlblikkusaeg on möödunud, või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

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

Lahustatud lahus

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja 7 päeva jooksul külmkapi temperatuuril. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutuses, ega tohiks üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet pemetrekseedi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades olemasolevaid andmeid pemetrekseedi farmakokineetika kohta ja võttes arvesse *in vitro* uuringuid, mis näitasid, et pemetrekseedi aktiivne sekretsioon toimub orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) vahendusel, ning prootonpumba inhibiitorite IC50 väärtuseid, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et koostoime prootonpumba inhibiitorite ja pemetrekseedi vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et pemetrekseedi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Pemetrekseedi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et pemetrekseedi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.