

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 25 mg pemetrekseedile.

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 100 mg pemetrekseedile.

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 500 mg pemetrekseedile.

Üks 34 ml kontsentraadi viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 850 mg pemetrekseedile.

Üks 40 ml kontsentraadi viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 1000 mg pemetrekseedile.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga lahuse ml sisaldab 8,4 mg (0,4 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu kuni helekollane lahus.

pH on vahemikus 7,0...8,5

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Pemetrexed Accord'i monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Pemetrexed Accord kombinatsioonis tsisplatiiniga

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

Pemetrexed Accord monoteerapiana

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

Premedikatsiooni skeem

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

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitaminii. 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 mittehematoloogilisel 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 Pemetrexed Accord monoteerapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel Pemetrexed Accord (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta — hematoloogiline toksilisus
--

Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv ≥ 50 000 /mm ³	75% eelmisest annusest (nii Pemetrexed Accord kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75% eelmisest annusest (nii Pemetrexed Accord kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 / mm ³ verejooksu puhul ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50% eelmisest annusest (nii Pemetrexed Accord kui tsisplatiin).

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

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3. aste (välja arvatud neurotoksisus), tuleb Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord'i ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – Pemetrexed Accord'i (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksisus		
CTC^a aste	Pemetrexed Accord 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)

Pemetrexed Accord'i ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud ning pärast 3. või 4. astme neurotoksisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

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

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

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

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

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...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 pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

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

Ainult pemetrekseedi 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 pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkruta diabeedi nähtude ja sümptomite (nt 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, soovatakse 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.

Abiained

Ravim sisaldab 304 mg naatriumi annuse kohta, mis on võrdne 15,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 45% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Pemetrexed Accord'i naatriumisaldust peetakse kõrgeks. Seda tuleb arvestada madala soolasisaldusega dieedil olevate patsientide korral.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimpreparaatide (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 [PPId]) põhjustab pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik.

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

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...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 ravimite 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 vaksineerimisjärgse 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

Rasestumisvõimelised 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 mees soovatakse 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 pemetrekseedi 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

Seni on teadmata, kas pemetrekseedi 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, soovatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Pemetrexed Accord ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ometi on täheldatud, et pemetrekseedi 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, neutropeen, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, 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 tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistest 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 registreerimisuringutes: JMEI (PEMETREXED ACCORD vs. dotsetakseel), JMDB (PEMETREXED ACCORD ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin), JMCH (PEMETREXED ACCORD pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseid pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil

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

Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudo-tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				

Uuringud		Gamma-glutamüül-transferaasi 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 grupp: kasvavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

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

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseedi käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaatide reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidüin- ja puriini-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseedi 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 ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

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

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

Lühend: CI = usaldusintervall

^a p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev mitmekeskuseline, 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 kemoteraapia ei sisaldanud pemetekseedi. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetekseedi 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 pemetekseedi ohutusprofiili osas.

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

Tabel 6. Pemetekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientidel ITT populatsioonil

	Pemetekseed	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 = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

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

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonil. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonil. 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 pemetekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korrigeeritud riskitiheduste suhe 1,04; 95% CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetekseedi 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 (ülevaatuseks valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

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

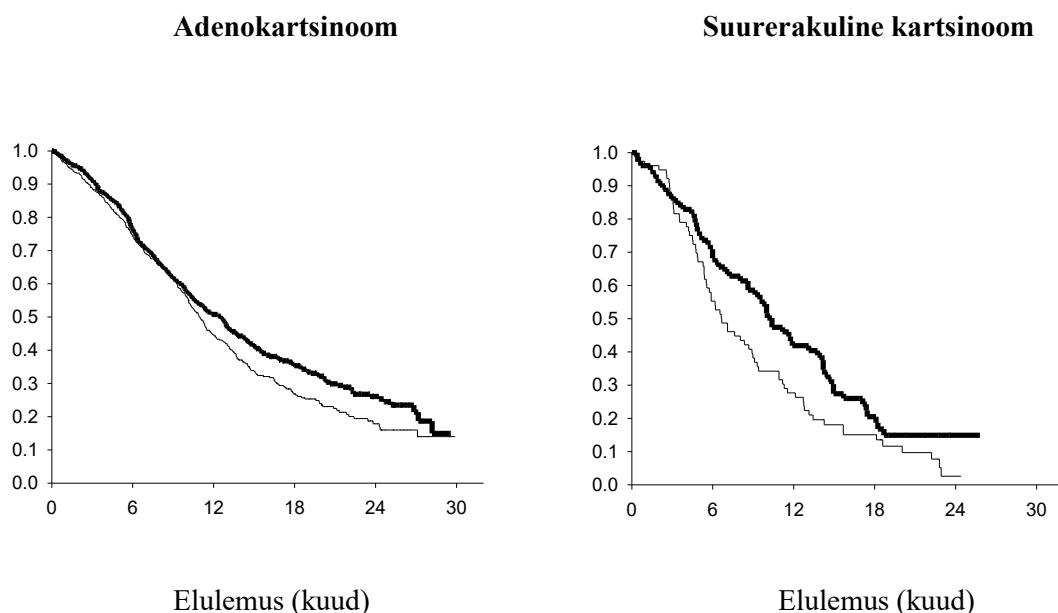
Tabel 7. Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud riskitiheduste suhe (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 mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riskitiheduste suhte kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ($p < 0,001$).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Vertikaalsel teljel: Tõenäoline elulemus

Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetrekseedi 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

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 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%).

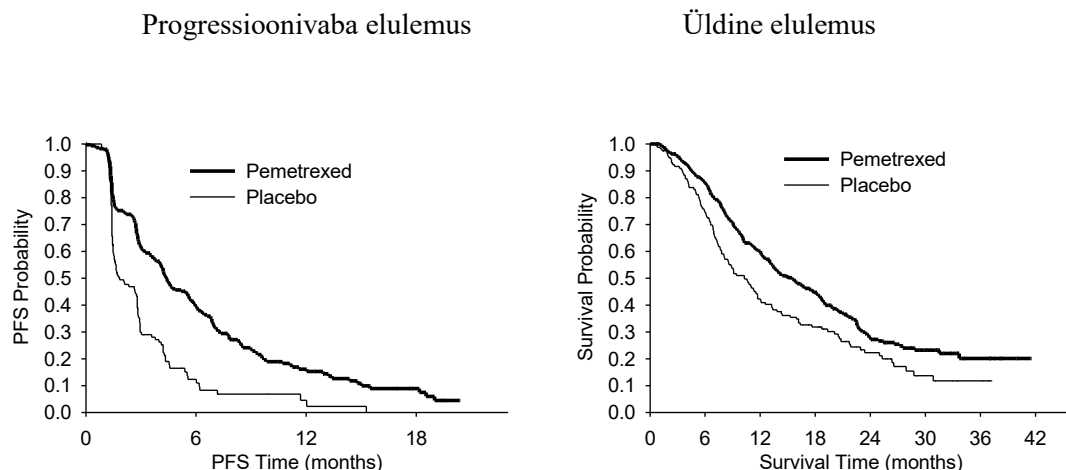
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes ($n = 581$, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskitiheduste suhe = 0,60, 95% CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). 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, riskitiheduste suhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95; $p = 0,01192$).

Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 430$, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli 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 (riskitiheduste suhe = 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 (riskitiheduste suhe = 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:



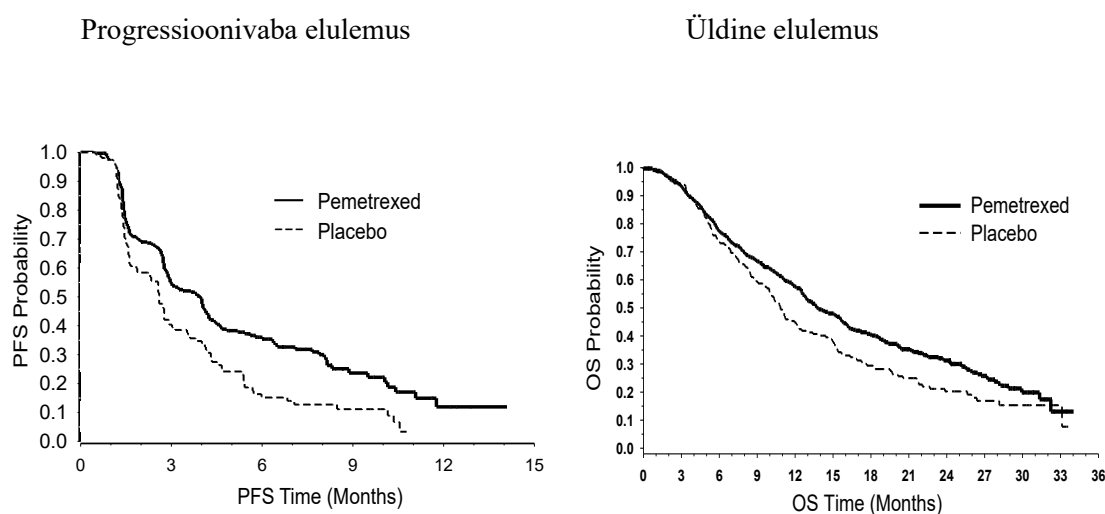
PARAMOUNT

Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC'ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseid kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseedi + 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 pemetrekseedi + 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) (riskitiheduste 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 platseebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi/tsisplatiini induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskitiheduste suhe = 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% platseebogrupi 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 platseebogrupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiini esimese rea induktsioonravist oli OS mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskitiheduste suhe = 0,78, 95% CI= 0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseedi grupis 64,3% ja platseebogrupis 71,7%.

PARAMOUNT: Kaplan Meieri diagramm - progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS) jätkuva pemetrekseedi säilitusravi *versus* platseebokasutamisel 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 soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...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 valguseonduvust. Pemetreksed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetreksed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...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.

Samalaadset manustatavat tsisplatiini 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* mikrotuuma testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape (E330)

L-metioniin

Monotioglütserool

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks)

Kontsentreeritud soolhape (E507) (pH kohandamiseks)

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.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

30 kuud

Lahjendatud lahus

Pemetrekseedi valmistatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C. 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 °C...8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistel tingimustel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitust klaasist vormitud ja bromobutüülist kummikorgiga ning tumesinise eemaldatava ümbrisega suletud viaal sisaldab 4 ml kontsentrati.

I tüüpi värvitust klaasist vormitud ja bromobutüülist kummikorgiga ning lilla eemaldatava ümbrisega suletud viaal sisaldab 20 ml kontsentrati.

I tüüpi värvitust klaasist vormitud ja bromobutüülist kummikorgiga ning oranži eemaldatava ümbrisega suletud viaal sisaldab 34 ml kontsentrati.

I tüüpi värvitust klaasist vormitud ja bromobutüülist kummikorgiga ning punase eemaldatava ümbrisega suletud viaal sisaldab 40 ml kontsentrati.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahjendamisel veenisisese infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Accord'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisese 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. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel:

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel 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 ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Üks pulbriviaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks pulbriviaal sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Üks pulbriviaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed)

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga viaal sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Iga viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga viaal sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesotelioom

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine:

Pemetrexed Accord kombinatsioonis tsisplatiiniga:

Pemetrexed Accord'i soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisiseses 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).

Pemetrexed Accord monoterapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed Accord'i soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisiseses 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 kortikosteroide. Kortikosteroide annus peab vastama 4 mg deksametasoonile, suu kaudu, kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

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

Jälgimine

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

Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

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

Annuse korrigeerimine

Annuse korrigeerimine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taas alustada

vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad Pemetrexed Accord monoterapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

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

^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 ≥ 3 . aste (välja arvatud neurotoksisus), tuleb Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	Pemetrexed Accord annus (mg/m^2)	Tsisplatiini annus (mg/m^2)
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 Pemetrexed Accord'i ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – Pemetrexed Accord'i (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel– neurotoksisus		
CTC^a aste	Pemetrexed Accord annus (mg/m^2)	Tsisplatiini annus (mg/m^2)
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)

Pemetrexed Accord'i ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud 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 Pemetrexed Accord'i asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitte-väikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid (standardne Cockrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna ^{99m}Tc -DPTA seerumi kliirensi meetodil).

Pemetrekseid elimineerub eeskätt muutumatusena neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga ≥ 45 ml/min rohkem annuse kohandamisi kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid. Pemetrekseidi 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 pemetrekseidi farmakokineetika vahel ei ole täheldatud mingeid seoseid. Kuid maksakahjustusega patsiente, kellel on bilirubiin $> 1,5$ korda normi ülemisest piirist ja/või aminotransferaas $> 3,0$ korda normi ülemisest piirist (ilma maksa metastaasideta) või $> 5,0$ korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

Manustamisviis

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

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

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4. Hoiatused 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 pemetrekseidi ei tohi manustada, enne kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

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

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

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

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...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 pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

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

Ainult pemetrekseedi 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 pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkruta diabeedi nähtude ja sümptomite (nt 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 seedetraktiline toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordneerida adekvaatset antiemeetilist ravi ja manustada piisavalt vedelikku.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga esines raskeid kardiovaskulaarseid atakke aeg-ajalt, sh müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarset atakki, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. 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. Suguküpsel mees tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovatakse 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 lõövet.

Abiained

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

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

Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Ravim sisaldab 108 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 5,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel mittesteroidse põletikuvastase ravimpreparaadi (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 (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVR-eid või atsetüülsalitsüülhappe suuremates annustes.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiiniini kliirens 45...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 ravimpreparaatide metaboolse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist.

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

Kuna vähihaigetel esineb kõrge tõenäosus tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulaatiivset 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 mittesoovitatav: 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

Rasestumisvõimelised 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

Seni on teadmata, 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

Pemetrexed Accord ei avalda autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele olulist mõju. 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, neutropeen, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, 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 tabelkokkuvõte

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

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

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

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

Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudo-tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				

Uuringud		Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekke fenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõpev

^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 müügiloo 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 grupp: kasvajavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

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

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseedi käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaadid reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseedi 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 ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

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

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

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

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

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

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

Lühend: CI = usaldusintervall

^a p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev mitmekeskuseline, 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 piiratud arvulised 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

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (k.)	8,3	7,9
▪ 95% CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ HR 95% CI	(0,82 ... 1,20)	
▪ Mittehalvemuse p-väärtus (HR)	0,226	
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 = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

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

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste 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 (korrigeeritud riskitiheduste suhe 1,04; 95% CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetrekseedi ja tsisplatiini puhul 30,6 % (95% CI = 27,3...33,9) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 28,2% (95% CI = 25,0...31,4). PVE andmeid kinnitas osaliselt sõltumatu ülevaatus (ülevaatuses valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

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

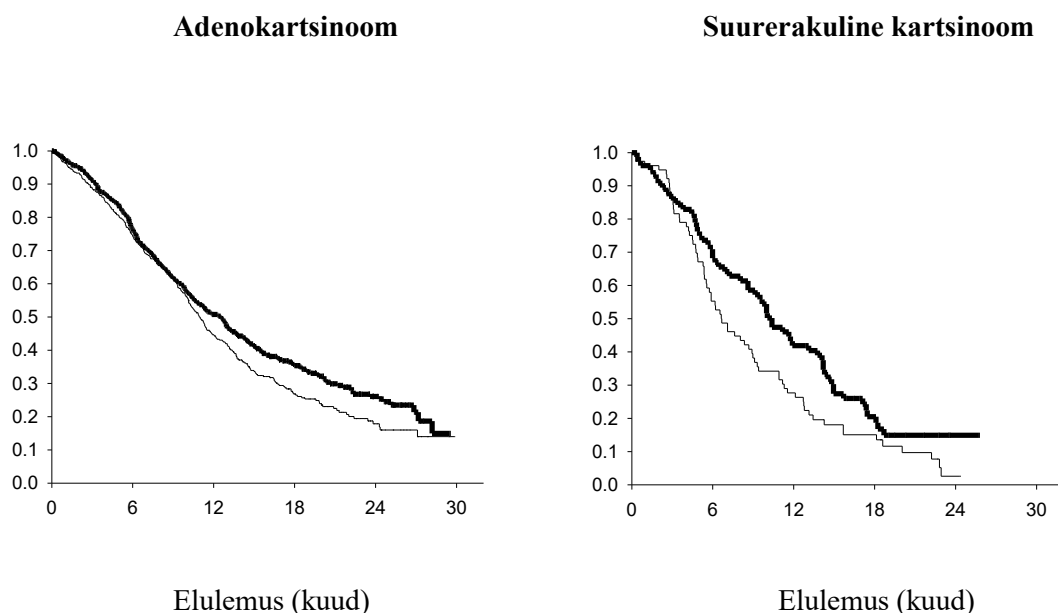
Tabel 7. Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud riskitiheduste suhe (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 mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riskitiheduste suhte kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ($p < 0,001$).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Vertikaalsel teljel: Tõenäoline elulemus

Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetrekseedi 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.

JMEN

Mitmekeskuselisest, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 tsükli 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 tsükli säilitusravi pemetrekseediga ja 3,5 tsükli platseebot. ≥ 6 tsükli sai kokku 213 patsienti (48,3%) ja ≥ 10 ravitsükli pemetrekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4%).

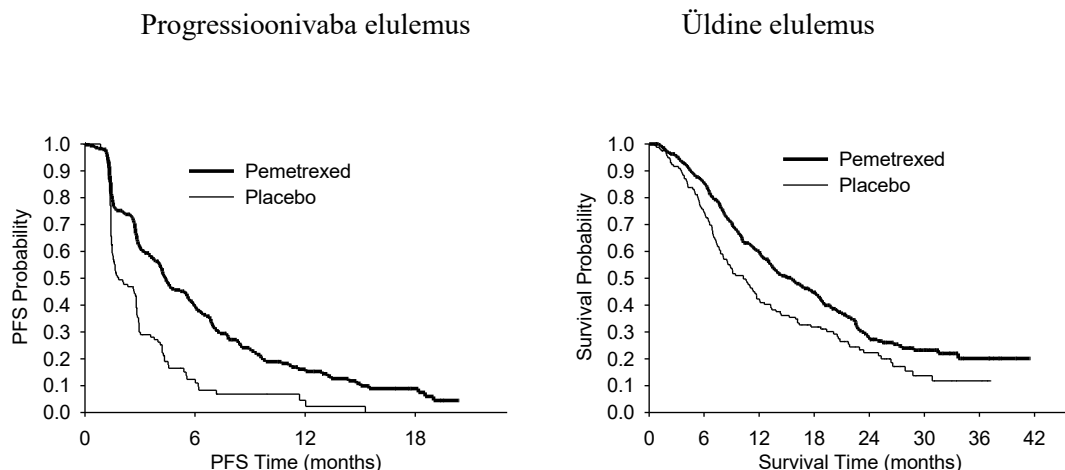
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes (n = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskitiheduste suhe = 0,60, 95% CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). 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, riskitiheduste suhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95; $p = 0,01192$).

Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli 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 (riskitiheduste suhe = 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 (riskitiheduste suhe = 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:



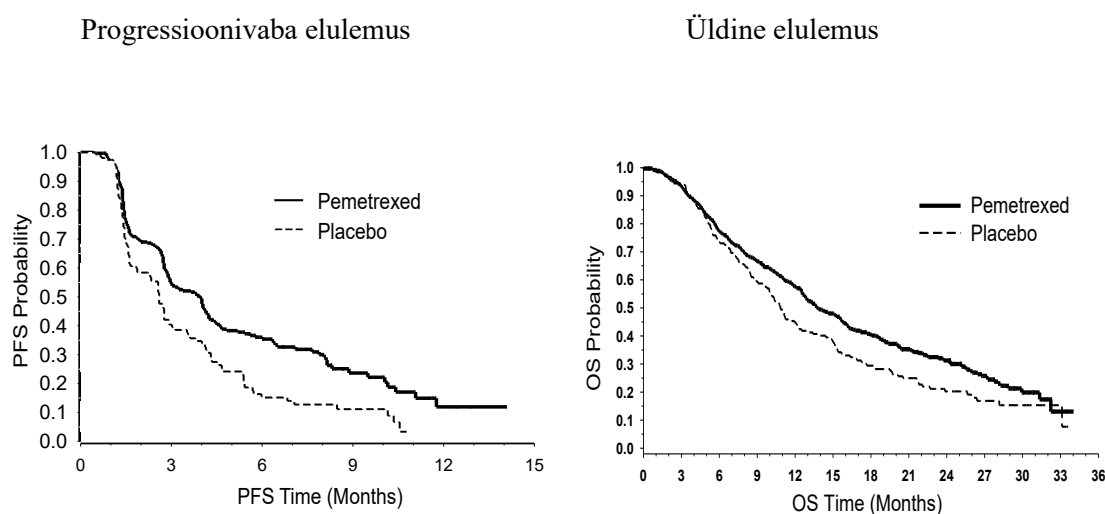
PARAMOUNT

Mitmekeskuseline randomiseeritud topelttime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi + 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 pemetrekseid kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseedi + tsisplatiin induktioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiini induktioonravile 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 pemetrekseedi + tsisplatiin induktioonravi 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) (riskitiheduste 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 induktioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platsebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi/tsisplatiini induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskitiheduste suhe = 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 (riskitiheduste suhe = 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 monoterapiiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...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 valguseonduvust. Pemetreksed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetreksed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...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 jahikoertel 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* mikrotuuma testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Soolhape (E507) (pH kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Valmistatud lahus ja infusioonilahused

Pemetrekseedi valmistatud lahuse ja infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. 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 °C...8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine/lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistel tingimustel.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

I tüüpi klaasist ja halli bromobutüül kummikorgiga ning lilla kinnitiga suletud viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal.

Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

I tüüpi klaasist ja halli bromobutüül kummikorgiga ning sinise kinnitiga suletud viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi.
Pakendis 1 viaal.

Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

I tüüpi klaasist ja halli bromobutüül kummikorgiga ning sinise kinnitiga suletud viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi.
Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisese infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Accord'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

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

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

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

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisese infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel:

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel 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 vilt. 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 vilt mitteteketavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. oktoober 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Poola

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
Barcelona, 08040
Hispaania*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, 32009
Kreeka

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

* Vastutab ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest ainult Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi korral.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 25 mg pemetrekseedile.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhape, L-metioniin, monotioglütserool, naatriumhüdroksiid, kontsentreeritud soolhape, süstevesi. Vt lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

1 viaal

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAALI ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Accord 25 mg/ml steriilne kontsentraat
pemetrekseed
i.v. kasutamine pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

100 mg/4 ml

6. MUU

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml steriilne kontsentraat
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 25 mg pemetrekseedile.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhape, L-metioniin, monotioglütserool, naatriumhüdroksiid, kontsentreeritud soolhape, süstevesi. Vt lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
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 temperatuuril kuni 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed).

Pärast lahustamist (vt pakendi infolehte) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.
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)

TSÜTOTOKSLILINE

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/001

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 NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Accord 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed).

Pärast lahustamist (vt pakendi infolehte) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/002

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

NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Accord 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINE(TE) SISALDUS

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseed).

Pärast lahustamist (vt pakendi infolehte) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/003

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

NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Accord 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINE(TE) SISALDUS

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

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

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1071/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed Accord 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, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile, ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- 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 Pemetrexed Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Accord'i kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemetrexed Accord ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Accord on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

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

Pemetrexed Accord'i kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelearenenud staadiumis patsientidel esialgselt raviks.

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

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

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

Pemetrexed Accord'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Accord võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele, sest te võib-olla ei tohi Pemetrexed Accord'i saada.

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed Accord'i manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiiniga ravi, 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 Pemetrexed Accord'i raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Pemetrexed Accord'iga 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 Pemetrexed Accord'i 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 Pemetrexed Accord

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen) –, siis rääkige sellest arstile. MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Accord'i 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.

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

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Pemetrexed Accord'i kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Accord'i kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Accord'i ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile.

Imetamine tuleb Pemetrexed Accord'i kasutamise ajaks lõpetada.

Viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed Accord võib teie tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

Pemetrexed Accord sisaldab naatriumi

Selle ravimi soovitatav maksimaalne ööpäevane annus sisaldab 304 mg naatriumi (leidub söögisoolas). See on võrdne 15,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Rääkige oma apteekri või arstiga, kui te vajate Pemetrexed Accord'i igapäevaselt pikema aja vältel, eriti kui teile on soovitatud madala soolasisaldusega dieeti.

3. Kuidas Pemetrexed Accord'i kasutada

Kasutage ravimit alati täpselt oma arsti või apteekri juhiste tuginedes. Kui te ei ole ravimi kasutamises kindel, siis konsulteerige oma arsti või apteekriga.

Pemetrexed Accord'i soovitatav annus on 500 milligrammi teie kehapiinna iga ruutmeetri kohta. Teie keha pindala väljaarvutamiseks mõeldakse 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.

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

Kui Pemetrexed Accord'i kasutatakse koos tsisplatiiniga:

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

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid): arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Pemetrexed Accord'iga ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- Palavik või infektsioon (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).

Pemetrexed Accord'i kõrvaltoimeteks 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

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

Veremürgitus

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

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

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

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

Pearinglus

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

Silmade kuivus

Vesised silmad

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

Silmalaugude turse

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

Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)

Ebakorrapärane südamerütm

Seedehäire

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

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

Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute väike arv
Insult
Sellist tüüpi insult, mille puhul ajuarter ummistub
Koljusisene verejooks
Stenokardia (valu rindkeres, mis on tingitud südamelihase verevarustuse halvenemisest)
Südamelihase infarkt
Südame pärgarterite ahenemine või ummistumine
Südame 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.

Kui teile teeb muret mõni kõrvaltoime, rääkige sellest arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pemetrexed Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Infusioonilahus: ravimit tuleb kasutada vahetult pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul, säilitatuna toatemperatuuril.

Ärge kasutage ravimit, kui märkate sellel kahjustuste märke.

See ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pemetrexed Accord sisaldab:

Toimeaine on pemetrekseedi. Üks milliliiter kontsentrati sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 25 mg pemetrekseedile.

Üks 4 ml kontsentrati viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 100 mg pemetrekseedile.

Üks 20 ml kontsentrati viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 500 mg pemetrekseedile.

Üks 34 ml kontsentrati viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 850 mg pemetrekseedile.

Üks 40 ml kontsentrati viaal sisaldab dinaatriumpemetrekseedi, mis vastab 1000 mg pemetrekseedile.

Abiained on sidrunhape, L-metioniin, monotioglütserool, naatriumhüdrokksiid, kontsentreeritud soolhape ja süstevesi (vt lõik 2 „Pemetrexed Accord” sisaldab naatriumi).

Kuidas Pemetrexed Accord välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Accord on klaasviaalis infusioonilahuse kontsentrati. See on selge, värvitu kuni helekollane lahus.

Iga Pemetrexed Accord'i pakend sisaldab ühte viaali, mis sisaldab kas 4 ml, 20 ml, 34 ml või 40 ml kontsentraati.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Poola

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
Barcelona, 08040
Hispaania

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, 32009
Kreeka

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

Muud teabeallikad

Ravimit puudutav informatsioon on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----
Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemtrekseedi lahjendamisel veenisiseses infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemtrexed Accord'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemtrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Vastav kogus pemtrekseedi lahust tuleb lahjendada ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisiseses infusioonina 10 minuti jooksul.
4. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemtrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemtrekseed ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringer laktaadi ja Ringeri lahusega.
5. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate nähtavaid osakesi.
6. Pemtrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Säilitamine

Pemtrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C.

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 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistel tingimustel.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile, ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- 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 Pemetrexed Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Accord'i kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemetrexed Accord ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Accord on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

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

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

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

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

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

Pemetrexed Accord'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Accord võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele, sest te võib-olla ei tohi Pemetrexed Accord'i saada.

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed Accord'i manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

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

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Pemetrexed Accord'iga 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 Pemetrexed Accord'i 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 Pemetrexed Accord

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen) –, siis rääkige sellest arstile. MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanisest Pemetrexed Accord'i 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 ravimiteist 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.

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

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Pemetrexed Accord'i kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Accord'i kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Accord'i ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile.

Imetamine tuleb Pemetrexed Accord'i kasutamise ajaks lõpetada.

Viljakus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Accord'iga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Accord'iga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Accord'iga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Pemetrexed Accord võib

mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste osas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed Accord võib teie tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

Pemetrexed Accord sisaldab naatriumi

Pemetrexed Accord 100 mg sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Pemetrexed Accord 500 mg sisaldab 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pemetrexed Accord 1000 mg sisaldab 108 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 5,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pemetrexed Accord'i kasutada

Kasutage ravimit alati täpselt oma arsti või apteekri juhiste tuginedes. Kui te ei ole ravimi kasutamises kindel, siis konsulteerige oma arsti või apteekriga.

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

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

Kui Pemetrexed Accord'i kasutatakse koos tsisplatiiniga:

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

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- Palavik või infektsioon (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 limaskestast 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).

Pemetrexed Accord'i kõrvaltoimeteks võivad veel olla

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

Infektsioon

Farüingiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv

Valgete vereliblede väike arv

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

Veremürgitus

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

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

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

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

Pearinglus

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

Silmade kuivus

Vesised silmad

Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus
Silmalaugude turse
Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu
Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)
Ebakorrapärane südamerütm
Seedehäire
Kõhukinnisus
Kõhuvalu
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
Naha liigpigmentatsioon
Naha sügelus
Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda
Juuste väljalangemine
Nõgestõbi
Neerutalitluse lakkamine
Neerutalitluse halvenemine
Palavik
Valu
Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid
Valu rindkeres
Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

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

Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute väike arv
Insult
Sellist tüüpi insult, mille puhul ajuarter ummistub
Koljusisene verejooks
Stenokardia (valu rindkeres, mis on tingitud südamelihase verevarustuse halvenemisest)
Südamelihase infarkt
Südame pärgarterite ahenemine või ummistumine
Südame 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.

Kui teile teeb muret mõni kõrvaltoime, rääkige sellest arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Pemetrexed Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahustatud ravim ja infusioonilahus: Ravimit tuleb kasutada vahetult pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi lahuse ja infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul, säilitatuna jahedas.

Ärge kasutage ravimit, kui märkate sellel kahjustuste märke.

See ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pemetrexed Accord sisaldab

Toimeaine on pemetrekseed.

Pemetrexed Accord 100 mg: üks pulbriviaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi).

Pemetrexed Accord 500 mg: üks pulbriviaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi).

Pemetrexed Accord 1000 mg: üks pulbriviaal sisaldab 1000 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi. Enne manustamist peab meditsiinitöötaja lahust veel lahjendama.

Abiained on mannitool, soolhape ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2 „Pemetrexed Accord” sisaldab naatriumi).

Kuidas Pemetrexed Accord välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Accord on viaalis infusioonilahuse kontsentraadi pulber. Pemetrexed Accord on valge kuni helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Kreeka

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

Muud teabeallikad

Ravimit puudutav informatsioon on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

<-----

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Accord'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:
Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.
Pemetrexed Accord 500 mg:
Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.
Pemetrexed Accord 1000 mg:
Lahustage 1000 mg viaali sisu 40 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, kusjuures värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringer laktaadi ja Ringeri lahusega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate nähtavaid osakesi.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Säilitamine

Pemetrekseedi valmistatud lahuse ja infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

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°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistel tingimustel.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel 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 vilt. 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 vilttekitavate ainete puhul.