

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbri viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddiatsiidina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (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 valkjask lüofiliseeritud pulber või kämbuke.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava pleura maligne mesoteliomiga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrexed Fresenius Kabi't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed Fresenius Kabi soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP) kohta, mis manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² KP kohta, mis 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 lõigust 6.2 ja tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapiiana

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

Premedikatsiooni skeem

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

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgnevaid 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 kriteeriumitele: 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 üle normi ülemise piiri. Alkaalne fosfataas, aspartaaminotransferaas (ASAT või SGOT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda üle normi ülemise piiri. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

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

Tabel 1 - Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (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 pemetrekseedi kui tsisplatiini)
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$, sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini)
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$ verejooksu puhul ^a , sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	50% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini)

a Need kriteeriumid vastavad *National Cancer Institute* (NCI) toksilisuse üldiste kriteeriumite (*Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) definitsioonile $\geq$ CTC 2. astme verejooks. Kui patsiendil tekivad $\geq$ 3. astme mittehematoloogilise toksilisuse nähud (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta - mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}

	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest

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

b Välja arvatud neurotoksilisus

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

Tabel 3 - Pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel - neurotoksilisus

CTC^a aste	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0...1	100% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest
2	100% eelmisest annusest	50% eelmisest annusest

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

Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kaht annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähte ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed Fresenius Kabi asjakohane kasutus lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

metastaasideta) või > 5,0 korda üle normi ülemise piiri (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiifiliselt uuritud.

Manustamisviis

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseid võib pärssida luuüdi funktsiooni, 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 jälgida 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 kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peavad hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi ravile määratud kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid ei tohi võtta pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVAid vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi eraldi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas ägedast neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel need juhud esinesid, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskitegurid nagu dehüdratsioon või 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 suhkru diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

Õõnevedelike (nt pleuraefusiooni ja astsiidi korral) toime pemetrekseedile ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pemetrekseediga läbi viidud II faasi uuringus 31 stabiilse õõnevedelikuga soliidtuumoriga patsiendil näidati, et puudusid erinevused pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle puhul õõnevedelikke ei dreneeritud. 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.

Pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal esines aeg-ajalt raskeid kardiovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne sündmus, tavaliselt manustamisel kombinatsioonis teise tsütotoksilise ravimiga. Enamusel patsientidest, kellel need sündmused esinesid, olid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskitegurid (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 last mitte eostada. Soovitav on kasutada rasestumisvastaseid vahendeid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meespatsiente enne ravi konsulteerida sperma konserveerimise 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 pärast ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleb olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Patsientidel, kes on varem saanud nädalaid või aastaid kiiritusravi, on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste 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 võivad mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA nagu ibuprofeen > 1600 mg/ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suured annused vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ning seetõttu suurendada pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) manustatakse pemetrekseediga samaaegselt suurtes annustes MSPVA-sid või atsetüülsalitsüülhapet.

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

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

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 antikoagulantravi. 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 vaktsineerimisreaktsiooni oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud 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 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 pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

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

Fertiilsus

Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovatakse meespatsiente enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude konserveerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseid võib põhjustada väsimus. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks pemetrekseedi kasutamisel kas monoterapias või kombineerituna on luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenina, leukopeenia või trombotsütopeeniana ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisuse, aminotransferaaside aktiivsuse tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

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

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

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüngiit	Sepsis ^b			Dermo-hüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeen Leukopeenia Hemoglobiini- sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeen Trombotsüütide arvu vähenemine	Pantsütopeen	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		
Immuun-süsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus	Tserebro- vaskulaarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			

Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato-konjunktiviit 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 Soole-perforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüerpigmentatsioon 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	Neerupuudulikkus Glomerulaar-				Nefrogeenne mage-

	Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	filtratsiooni kiiruse vähenemine				diabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreeksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				
Uuringud		Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritus-ösofagiit Kiirituspneumoniit	Kiirituskahjustuse taastekkefenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäsene 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 jälgida patsiendil verepilti ning vajadusel ordineerida toetav ravi. Pemetrekseedi üleannustamise ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaa di reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiidribonukleotiidi 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 pemetrekseed 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 kestmam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

Mitmekeskuseline randomiseeritud üksikpime III 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 keskmises elulemuses, 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 kombinatsiooni efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maliigse mesoteliomi 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 (ÜE) mediaan (kuudes) (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 astak testi p-väärtus ^a	0,020		0,051	
Aja mediaan tuumori progressioonini (kuudes) (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 astak testi p-väärtus ^a	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes) (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 astak testi 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 ilmnes, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine võrreldes ainult tsisplatiini haruga (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 III faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust: pemetrekseedi saanud patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli saanud patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetrekseedi. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse (ÜE) osas oli pemetrekseedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n = 399; 9,3 versus 8,0 kuud, korregeeritud 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, korregeeritud HR = 1,56; 95% CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetrekseedi ohutusprofiili osas.

Ühest eraldi randomiseeritud III faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetrekseedi efektiivsusandmed (ÜE, progressioonivaba elulemus (PVE)) on samasugused nii patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui ka neil, kes olid eelnevalt dotsetakseelravi ei saanud (n = 540).

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

	Pemetrekseedi	Dotsetakseel
Elulemus (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan (m)	8,3	7,9
▪ Mediaani 95% CI	(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 (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82...1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF - kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71...0,997)	
Ravivastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ravivastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9...13,2)	8,8 (5,7...12,8)
▪ Stabiilne haigus (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III 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 pemetrekseedi koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust ÜE (korregeeritud 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 efektiivusjäreldeste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning toetavad PC kombinatsiooni mittehalmemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

PVE ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased:

PVE mediaan oli pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korregeeritud 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).

MVRKV histoloogia mõju ÜE-le analüüsides täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi elulemuses olenevalt histoloogiast: vt alljärgnev tabel.

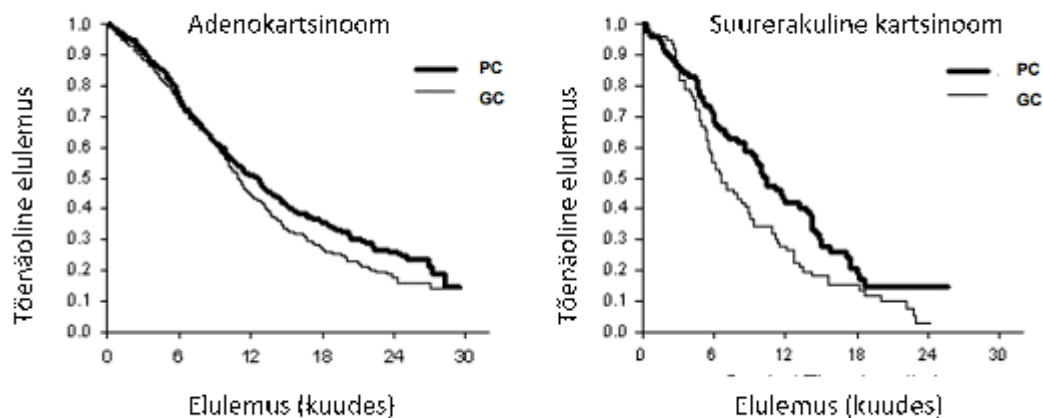
Tabel 7. Pemetrekseedi+tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina MVRKV puhul - ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korregeeritud 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	0,94 ^a (0,84...1,05)	0,259
Adenokartsinoom (N=847)	12,6 (10,7...13,6)	N=436	10,9 (10,2...11,9)	N=411	0,84 (0,71...0,99)	0,033
Suurerakuline (N=153)	10,4 (8,6...14,1)	N=76	6,7 (5,5...9,0)	N=77	0,67 (0,48...0,96)	0,027
Muud (N=252)	8,6 (6,8...10,2)	N=106	9,2 (8,1...10,6)	N=146	1,08 (0,81...1,45)	0,586
Lamerakuline (N=473)	9,4 (8,4...10,2)	N=244	10,8 (9,5...12,1)	N=229	1,23 (1,00...1,51)	0,050

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

a Statistiliselt oluline mittehalmemus, kusjuures kogu usaldusintervall riskitiheduste suhte kohta täielikult on allpool 1,17645 mittehalmemuse piiri (p < 0,001).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Lühendid: PC=pemetrekseed+tsisplatiin; GC=gemtsitabiin+tsisplatiin

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi

JMEN

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseed-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV-ga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsüklit esmavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetrekseedi sisaldavat dubleerivat 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 (PVE) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseebo rühmaga 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 PVE hindamise tulemusi. Kõigi uuringus osalenute ($n = 663$) üldise elulemuse (ÜE) mediaan oli 13,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseebo rühmas, riskitiheduste suhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95; $p = 0,01192$).

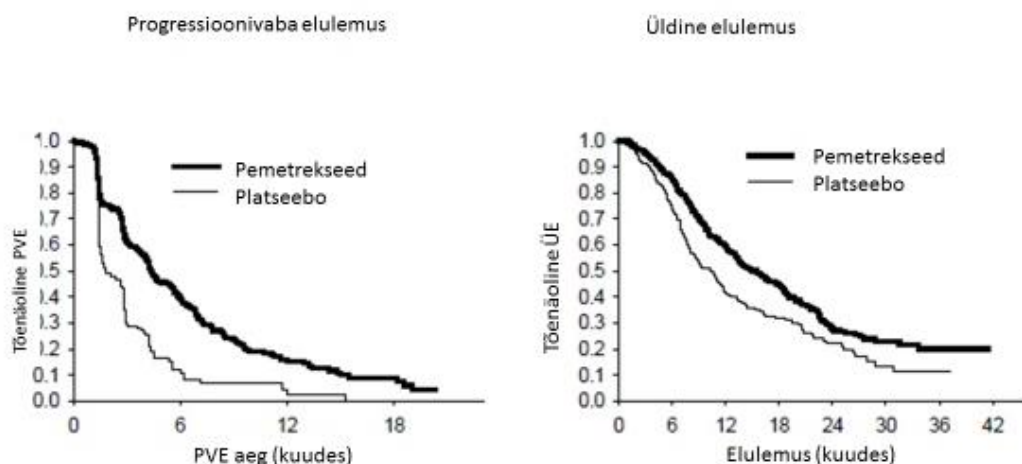
Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 430$, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PVE 4,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 1,8 kuud platseebo rühmas, riskitiheduste suhe = 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 platseebo rühmas (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 platseebo rühmas (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 (PVE) ja üldise elulemuse (ÜE) kohta pemetrekseedi versus platseebo kasutamisel muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



PARAMOUNT

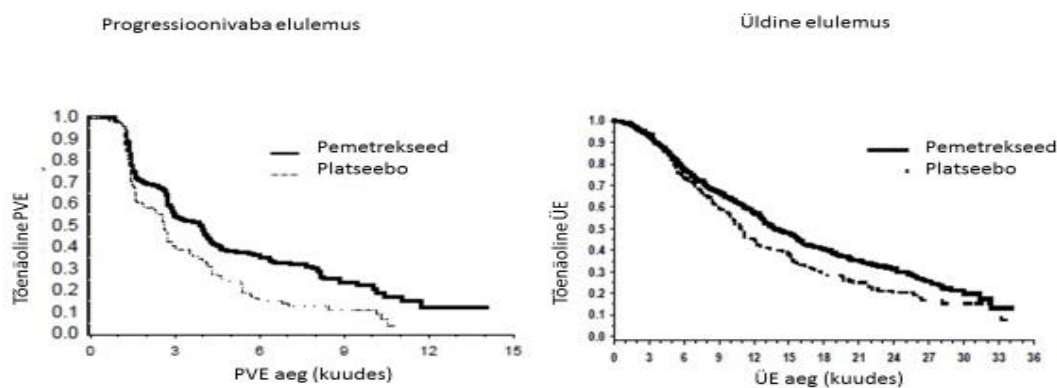
Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi+BSC jätkuva säilitusravi ($n = 359$) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo+BSC raviga ($n = 180$) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kelle haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga. Pemetrekseedi+tsisplatiiniga 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. Aja mediaan pemetrekseedi+tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebo grupis. Säilitusravile randomiseeritud patsiendid said ravi 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 PVE osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebo grupiga ($n = 472$, 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 PVE osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (möödetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi+tsisplatiini esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PVE 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59, 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsiplatiin induktsioonravi (4 tsükli) oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse poolest 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 ÜE ja PVE analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi grupi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli ÜE 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 (PVE) ja üldine elulemus (ÜE) 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.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseedi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast manustamist monoterapiaplaneeritud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid.

Jaotumine

Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust.

Biotransformatsioon

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas.

Eritumine

Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90% annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens 90 ml/min) patsientidel on 3,5 tundi.

Patsientidevahelised erinevused kliirensis on mõõdukad, jäädes 19,3% ulatusse.

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

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 veenisisesest boolussüste saanud jahikoertel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada isasloomade fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei ole 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 (E 421)

Vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks)

Trometamool (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab abiaina trometamooli. Trometamool on kokkusobimatu tsisplatiiniga, põhjustades tsisplatiini lagunemise. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi manustamist tuleb intravenoosne tee läbi loputada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahused

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda manustamiskõlblikuks muudetud Pemetrexed Fresenius Kabi ja infusioonilahus mingeid mikroobidevastaseid säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud pemetrekseedi lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril.

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva jooksul külmkapi temperatuuril ja 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitust klaasist viaal, millel on 20 mm klorobutüülkummist punnkork ja roheline eemaldatav alumiiniumist kaas. Viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Fresenius Kabi viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
- Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, saadud lahus 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 edasi lahjendada.
- Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb edasi lahjendada 100 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahuses ning manustada veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
- Vastavalt juhiste valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinkattega manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist vaadelda, et ei oleks lahustumata osakesi või värvuse muutumist. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid osakesi.
- Pemetrekseedi lahused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesti rohke veega. Rasedad ei tohi tsütostaatiliste ravimitega kokku puutuda. Pemetrekseedi ei tekita ville. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis uurija hinnangul ei olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb tegutseda vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste ville mittetekitavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juuli 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbri viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddiatsiidina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (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 valkjas lüofiliseeritud pulber või kämbuke.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava pleura maligne mesoteliomiga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrexed Fresenius Kabi't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed Fresenius Kabi soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP) kohta, mis manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² KP kohta, mis 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 lõigust 6.2 ja tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapiiana

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

Premedikatsiooni skeem

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

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...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 kriteeriumitele: 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 üle normi ülemise piiri. Alkaalne fosfataas, aspartaaminotransferaas (ASAT või SGOT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda üle normi ülemise piiri. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

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

Tabel 1 - Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (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 pemetrekseedi kui tsisplatiini)
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$, sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini)
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$ verejooksu puhul ^a , sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	50% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini)

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

Kui patsiendil tekivad ≥ 3 . astme mittehematoloogilise toksilisuse nähud (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb Pemetrexed Fresenius Kabi ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taas alustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

Tabel 2 - Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta - mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}

	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest

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

b Välja arvatud neurotoksilisus

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

Tabel 3 - Pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel - neurotoksilisus

CTC^a aste	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0...1	100% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest
2	100% eelmisest annusest	50% eelmisest annusest

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

Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kaht annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähte ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed Fresenius Kabi asjakohane kasutus lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseedi võib pärssida luuüdi funktsiooni, 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 jälgida ning pemetrekseedi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklike 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 mittedaanud patsientidel on täheldatud nahareaktsioone. Eelravi deksametasooniga (või selle ekvivalendiga) võib vähendada nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

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

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

Pemetrekseedi ravile määratud kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid ei tohi võtta pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVAsid vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi eraldi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas ägedast neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel need juhud

esinesid, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskitegurid nagu dehüdratsioon või eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkru 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 suhkru diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

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

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

Pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal esines aeg-ajalt raskeid kardiovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne sündmus, tavaliselt manustamisel kombinatsioonis teise tsütotoksilise ravimiga. Enamusel patsientidest, kellel need sündmused esinesid, olid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskitegurid (vt lõik 4.8).

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

Pemetrekseedi võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda last mitte eostada. Soovitav on kasutada rasestumisvastaseid vahendeid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meespatsiente enne ravi konsulteerida sperma konserveerimise osas.

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

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

Patsientidel, kes on varem saanud nädalaid või aastaid kiiritusravi, on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel võivad mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA nagu ibuprofeen > 1600 mg/ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suured annused vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ning seetõttu suurendada

pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) manustatakse pemetrekseediga samaaegselt suurtes annustes MSPVA-sid või atsetüülsalitsüülhapet.

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

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

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 antikoagulantravi. 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 vaktsineerimisreaktsiooni oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud 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.

Suguküpsetel meestel 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 pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meespatsiente enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude konserveerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. 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

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

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistes 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). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüingiit	Sepsis ^b			Dermo- hüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenias Leukopeenia Hemoglobiini- sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenias Trombotsüütide arvu vähenemine	Pantsütopeenias	Autoimmuunne hemolüütiline aneemias		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia	Tserebro- vaskulaarne juhtum Isheemiline			

		Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus	insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato- konjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				
Südame häired		Südamepuudu- likkus Arütmia	Stenokardia Müokardi- infarkt Koronaartõbi Supraventriku- laarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia Interstitiaalne pneumoniit ^{bd}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Soole- perforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini amino- transferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi amino- transferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüper- pigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom ^b Toksiline epider- maalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermo- lüüs Erütema- toosne turse ^f Pseudo- tselluliit Dermatiit Ekseem	

					Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine ^e	Neeru-puudulikkus Glomerulaar-filtratsiooni kiiruse vähenemine				Nefro-geenne mage-diabeet Neeru-torukeste nekroos
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid	Väsimus	Püreksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskesta-põletik				
Uuringud		Gamma-glutamüül-transferraasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritus-ösofagiit Kiiritus-pneumoniit	Kiiritus-kahjustuse 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 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 jälgida patsiendil verepilti ning vajadusel ordineerida toetav ravi. Pemetrekseedi üleannustamise ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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), dihidrofolaaedi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiidribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuetsünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus

konverteeritakse pemetrekseid kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestmam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesotelioom

Mitmekeskuseline randomiseeritud üksikpime III faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesotelioomiga, 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 keskmises elulemuses, 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 kombinatsiooni efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maliigse mesotelioomi korral

	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
Efektiivsuse parameeter	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 226)	Tsisplatiin (N = 222)	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 168)	Tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse (ÜE) mediaan (kuudes) (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	
Aja mediaan tuumori progressioonini (kuudes) (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 (kuudes) (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 ilmnes, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine võrreldes ainult tsisplatiini haruga (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 III faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust: pemetrekseedi saanud patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli saanud patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetrekseedi. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse (ÜE) osas oli pemetrekseedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n = 399; 9,3 versus 8,0 kuud, korregeeritud 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, korregeeritud HR = 1,56; 95% CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetrekseedi ohutusprofiili osas.

Ühest eraldi randomiseeritud III faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetrekseedi efektiivsusandmed (ÜE, progressioonivaba elulemus (PVE)) on samasugused nii patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui ka neil, kes olid eelnevalt dotsetakseelravi ei saanud (n = 540).

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

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan (m)	8,3	7,9
▪ Mediaani 95% CI	(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 (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82...1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF - kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71...0,997)	
Ravivastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ravivastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9...13,2)	8,8 (5,7...12,8)
▪ Stabiilne haigus (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Ühes mitmekeskesuselises randomiseeritud avatud III 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 pemetrekseedi koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust ÜE (korregeeritud 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 PC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

PVE ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased:

PVE mediaan oli pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korregeeritud 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 (ülevaatauseks valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

MVRKV histoloogia mõju ÜE-le analüüsides täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi elulemuses olenevalt histoloogiast: vt alljärgnev tabel.

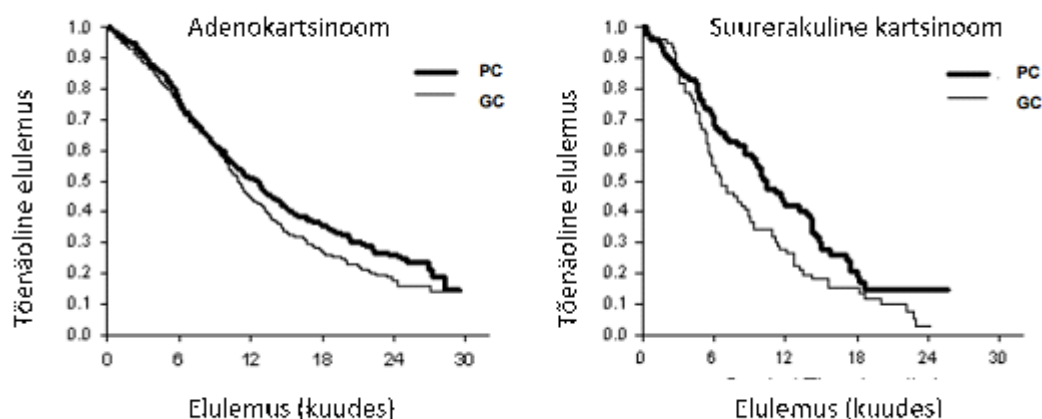
Tabel 7. Pemetrekseedi+tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina MVRKV puhul - ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korregeeritud 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	0,94 ^a (0,84...1,05)	0,259
Adenokartsinoom (N=847)	12,6 (10,7...13,6)	N=436	10,9 (10,2...11,9)	N=411	0,84 (0,71...0,99)	0,033
Suurerakuline (N=153)	10,4 (8,6...14,1)	N=76	6,7 (5,5...9,0)	N=77	0,67 (0,48...0,96)	0,027
Muud (N=252)	8,6 (6,8...10,2)	N=106	9,2 (8,1...10,6)	N=146	1,08 (0,81...1,45)	0,586
Lamerakuline (N=473)	9,4 (8,4...10,2)	N=244	10,8 (9,5...12,1)	N=229	1,23 (1,00...1,51)	0,050

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

a Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riskitiheduste suhte kohta täielikult on allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri (p < 0,001).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Lühendid: PC=pemetrekseed+tsisplatiin; GC=gemtsitabiin+tsisplatiin

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

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid 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 vajasid 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 pemetrekseed-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV-ga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsüklit esmaavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtasiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetrekseedi sisaldavat dubleerivat esmaavaliku 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 esmaavaliku 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 (PVE) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseebo rühmaga 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 PVE hindamise tulemusi. Kõigi uuringus osalenute ($n = 663$) üldise elulemuse (ÜE) mediaan oli 13,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseebo rühmas, riskitiheduste suhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95; $p = 0,01192$).

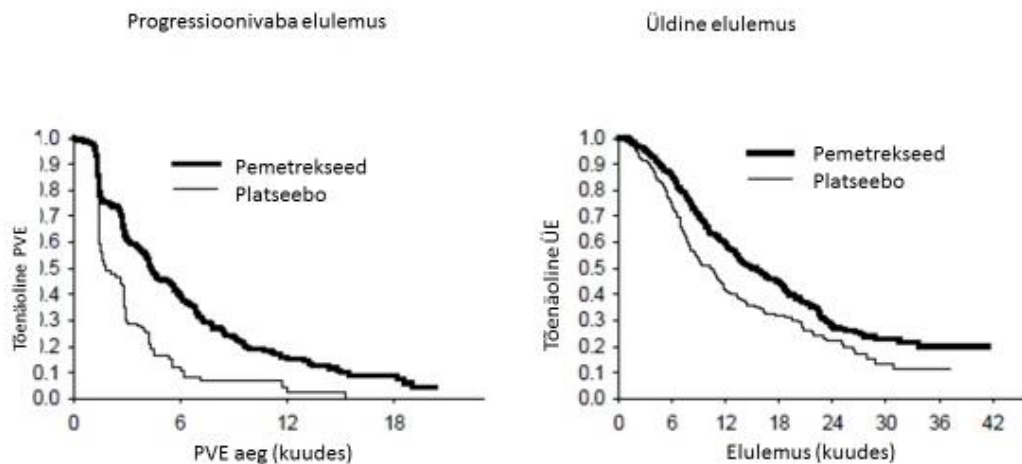
Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 430$, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PVE 4,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 1,8 kuud platseebo rühmas, riskitiheduste suhe = 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 platseebo rühmas (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 platseebo rühmas (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 (PVE) ja üldise elulemuse (ÜE) kohta pemetrekseedi versus platseebo kasutamisel muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



PARAMOUNT

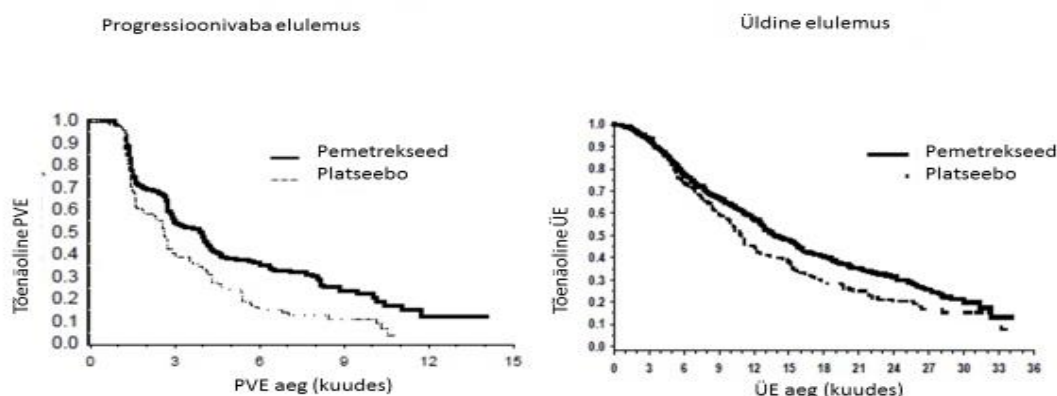
Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi+BSC jätkuva säilitusravi ($n = 359$) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo+BSC raviga ($n = 180$) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kelle haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga. Pemetrekseedi+tsisplatiiniga 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. Aja mediaan pemetrekseedi+tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebo grupis. Säilitusravile randomiseeritud patsiendid said ravi 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 PVE osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebo grupiga ($n = 472$, 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 PVE osas uuringu

läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi+tsisplatiini esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PVE 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59, 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsiplatiin induktsioonravi (4 tsükli) oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse poolest 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 ÜE ja PVE analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi grupi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli ÜE 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 (PVE) ja üldine elulemus (ÜE) 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.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseedi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid.

Jaotumine

Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust.

Biotransformatsioon

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas.

Eritumine

Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90% annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens 90 ml/min) patsientidel on 3,5 tundi.

Patsientidevahelised erinevused kliirensis on mõõdukad, jäädes 19,3% ulatusse.

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

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 veenisisesest boolussüste saanud jahikoortel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada isasloomade fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei ole 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 (E 421)

Vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks)

Trometamool (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab abiaina trometamooli. Trometamool on kokkusobimatu tsisplatiiniga, põhjustades tsisplatiini lagunemise. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi manustamist tuleb intravenoosne tee läbi loputada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahused

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda manustamiskõlblikuks muudetud Pemetrexed Fresenius Kabi ja infusioonilahus mingeid mikroobidevastaseid säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud pemetrekseedilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril.

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva jooksul külmkapi temperatuuril ja 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitust klaasist viaal, millel on 20 mm klorobutüülkummist punnkork ja sinine eemaldatav alumiiniumist kaas. Viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Fresenius Kabi viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
- Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, saadud lahus 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 edasi lahjendada.
- Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb edasi lahjendada 100 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahuses ning manustada veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
- Vastavalt juhiste valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinkattega manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist vaadelda, et ei oleks lahustumata osakesi või värvuse muutumist. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid osakesi.
- Pemetrekseedi lahused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesti rohke veega. Rasedad ei tohi tsütostaatiliste ravimitega kokku puutuda. Pemetrekseedi ei tekita ville. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis uurija hinnangul ei olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb tegutseda vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste ville mittetekitavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juuli 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi, 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddiatsiidina).

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

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

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 964 mg hüdroksüpropüülbetadeksi.

Üks viaal 20 ml kontsentraadiga sisaldab 4820 mg hüdroksüpropüülbetadeks.

Üks viaal 40 ml kontsentraadiga sisaldab 9640 mg hüdroksüpropüülbetadeks.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on värvitud kuni kergelt kollakas või kollakasroheline lahus.

pH on vahemikus 6,8...7,8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava pleura maligne mesoteliomiga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteraapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrexed Fresenius Kabi't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed Fresenius Kabi soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP) kohta, mis manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² KP kohta, mis 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 lõigust 6.2 ja tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoteeraapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed Fresenius Kabi soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP kohta, mis 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 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 kriteeriumitele: 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 üle normi ülemise piiri. Alkaalne fosfataas, aspartaaminotransferaas (ASAT või SGOT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda üle normi ülemise piiri. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

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

Tabel 1 - Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (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 pemetrekseedi kui tsisplatiini)
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$,	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui

Tabel 1 - Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta - hematoloogiline toksilisus	
sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000/mm ³ verejooksu puhul ^a , sõltumatult madalaimast neutrofiilide absoluutarvust	50% eelmisest annusest (nii pemetrekseedi kui tsisplatiini)

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

Kui patsiendil tekivad $\geq$ 3. astme mittehematoloogilise toksilisuse nähud (välja arvatud neurotoksisus), tuleb Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta - mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest

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

b Välja arvatud neurotoksisus

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

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

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed Fresenius Kabi asjakohane kasutus lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

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

Ettevaatusabinõusid, mida tuleb järgida enne Pemetrexed Fresenius Kabi käsitlemist või manustamist, ning Pemetrexed Fresenius Kabi manustamiskõlblikuks lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi funktsiooni, mille tulemuseks on neutropeenია, trombotsütoopenia ja aneemia (või pantsütoopenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisus nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes jälgida 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 neutropeenია, febrilise neutropeenია ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenია vähenemist. Seega tuleb kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada foolhapet ja B₁₂-vitamiini (vt lõik 4.2).

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

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

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peavad hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) nagu ibuprofeen ja

atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi ravile määratud kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid ei tohi võtta pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVAsid vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi eraldi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas ägedast neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel need juhud esinesid, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskitegurid nagu dehüdratsioon või 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 õõnevedelikuga soliidtuumoriga patsiendil näidati, et puudusid erinevused pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle puhul õõnevedelikke ei dreneeritud. Seega võib kaaluda õõnevedelike dreneerimist enne pemetrekseedi manustamist, kuid see ei pruugi olla vajalik. Kuna pemetrekseedi 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.

Pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal esines aeg-ajalt raskeid kardiovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne sündmus, tavaliselt manustamisel kombinatsioonis teise tsütotoksilise ravimiga. Enamusel patsientidest, kellel need sündmused esinesid, olid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskitegurid (vt lõik 4.8).

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

Pemetrekseedi võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda last mitte eostada. Soovitatav on kasutada rasestumisvastaseid vahendeid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovatakse meespatsiente enne ravi konsulteerida sperma konserveerimise 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 pärast ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleb olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Patsientidel, kes on varem saanud nädalaid või aastaid kiiritusravi, on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib esineda tsüklodekstriinide kumuleerumist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseedi elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimipreparaatide (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, platinahüdroksiidid, 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 võivad mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA nagu ibuprofeen > 1600 mg/ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suured annused vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ning seetõttu suurendada pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) manustatakse pemetrekseediga samaaegselt suurtes annustes MSPVA-sid või atsetüülsalitsüülhapet.

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

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

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 tase tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulantravi. Kuna verehübivus 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 vaksineerimisreaktsiooni oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (välja arvatud 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.

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

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meespatsiente enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude konserveerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. 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

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks pemetrekseedi kasutamisel kas monoteeraapias või kombineerituna on luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenina, leukopeenia või trombotsütopeeniana ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisuse, aminotransferaaside aktiivsuse tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistest registreerimisuuringutes (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ning turuletulekujärgselt kas monoteeraapiana 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). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Organ-süsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüngiit	Sepsis ^b			Dermo-hüpodermiit	
Vere ja	Neutropeenina	Febriilne	Pantsütopeenina	Autoimmuunne		

lümfisüsteemi häired	Leukopeenia Hemoglobiini- sisalduse vähenemine	neutropeenია Trombotsüütide arvu vähenemine		hemolüütiline aneemia		
Immuun- süsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus	Tserebro- vaskulaarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato- konjunktiviit Silmalau turse Silmapinna haigus				
Südame häired		Südame- puudulikkus Arütmia	Stenokardia Müokardi- infarkt Koronaartõbi Supraventriku- laarne 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 Soole- perforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini amino- transferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi amino- transferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüper- pigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom ^b Toksiline epider- maalne nekrolüüs ^b Pemfigoid	

					Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudo-tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magendiabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskestapõletik				
Uuringud		Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritus-ösofagiit 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 jälgida patsiendil verepilti ning vajadusel ordineerida toetav ravi. Pemetrekseedi üleannustamise ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

Mitmekeskuseline randomiseeritud üksikpime III 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 keskmises elulemuses, 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 kombinatsiooni efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maliigse mesotelioomi korral

	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
Efektiivsuse parameeter	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 226)	Tsisplatiin (N = 222)	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 168)	Tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse (ÜE) mediaan (kuudes) (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	
Aja mediaan tuumori progressioonini (kuudes) (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	0,001		0,008	

astaktesti p-väärtus ^a				
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes) (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 ilmnes, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine võrreldes ainult tsisplatiini haruga (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 mittedaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1%.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev mitmekeskuseline randomiseeritud avatud III faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust: pemetrekseedi saanud patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli saanud patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetrekseedi. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse (ÜE) 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 eraldi randomiseeritud III faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetrekseedi efektiivsusandmed (ÜE, progressioonivaba elulemus (PVE)) on samasugused nii patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui ka neil, kes olid eelnevalt dotsetakseelravi ei saanud (n = 540).

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

	Pemetrekseedi	Dotsetakseel
Elulemus (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan (m)	8,3	7,9
▪ Mediaani 95% CI	(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 (kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82...1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF - kuudes)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71...0,997)	
Ravivastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ravivastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9...13,2)	8,8 (5,7...12,8)
▪ Stabiilne haigus (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III 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 ÜE (korregeeritud 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 kasutatavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsides ja toetavad PC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

PVE ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased:

PVE mediaan oli pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korregeeritud 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).

MVRKV histoloogia mõju ÜE-le analüüsides täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi elulemuses olenevalt histoloogiast: vt alljärgnev tabel.

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

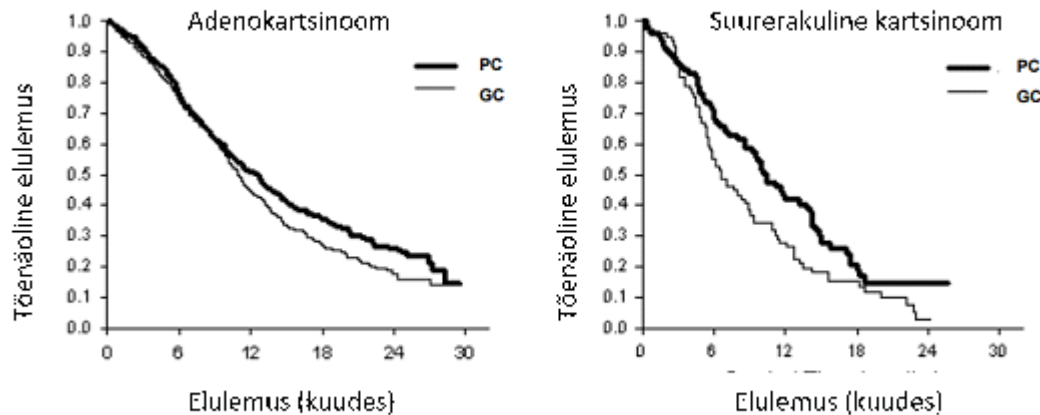
ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		Gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N=1725)	10,3 (9,8...11,2)	N=862	10,3 (9,6...10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84...1,05)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

(N=473)	(8,4...10,2)		(9,5...12,1)		(1,00...1,51)
---------	--------------	--	--------------	--	---------------

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

a Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riskitiheduste suhte kohta täielikult on allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ($p < 0,001$).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Lühendid: PC=pemetrekseed+tsisplatiin; GC=gemtsitabiin+tsisplatiin

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

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid 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 vajasid 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

Mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseed-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV-ga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsüklit esmaavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtasiini, paklitakseli või dotsetakseliga. Pemetrekseedi sisaldavat dubleerivat esmaavaliku 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 esmaavaliku 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%).

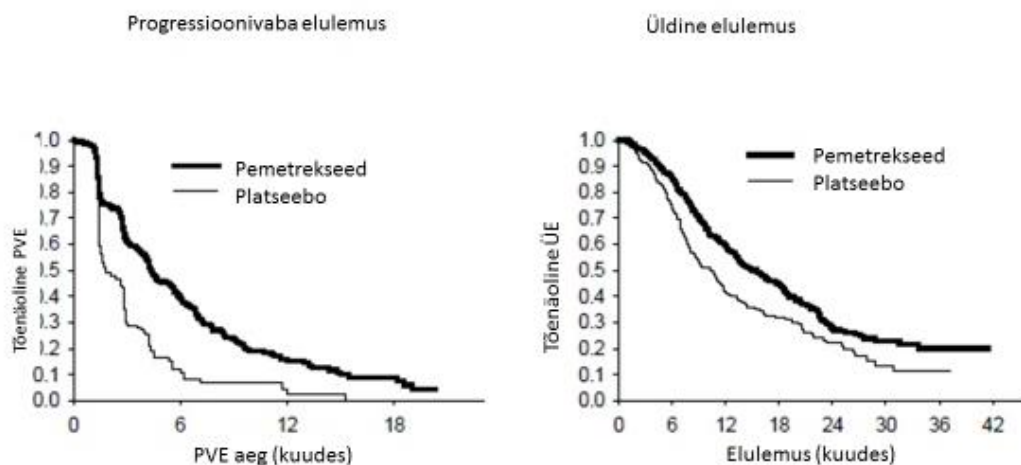
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PVE) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi rühmas platseebo rühmaga võrreldes ($n = 581$, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskitiheduste suhe = 0,60, 95% CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PVE hindamise tulemusi. Kõigi uuringus osalenute ($n = 663$) üldise elulemuse (ÜE) mediaan oli 13,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseebo rühmas, 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 PVE 4,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 1,8 kuud platseebo rühmas, riskitiheduste suhe = 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 platseebo rühmas (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 platseebo rühmas (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 (PVE) ja üldise elulemuse (ÜE) kohta pemetrekseedi *versus* platseebo kasutamisel muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



PARAMOUNT

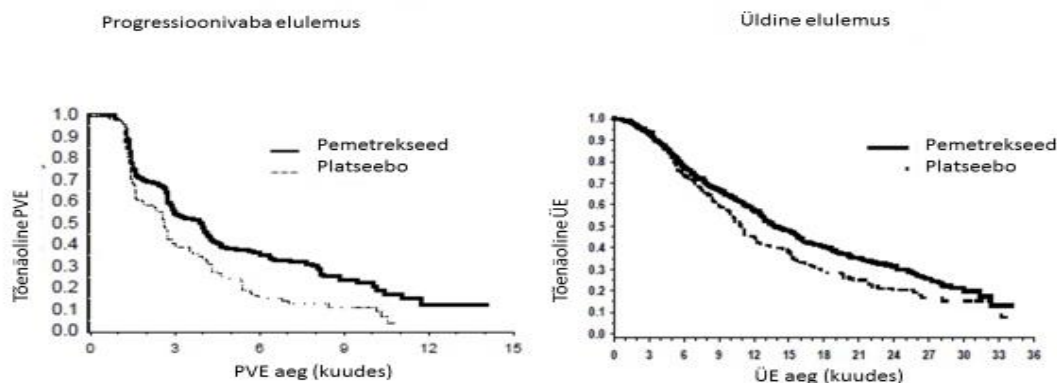
Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi+BSC jätkuva säilitusravi ($n = 359$) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo+BSC raviga ($n = 180$) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kelle haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga. Pemetrekseedi+tsisplatiiniga 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. Aja mediaan pemetrekseedi+tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebo grupis. Säilitusravile randomiseeritud patsiendid said ravi 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 PVE osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebo grupiga ($n = 472$, 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 PVE osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi+tsisplatiini esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PVE 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59, 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsiplatiini induktsioonravi (4 tsüklit) oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse poolest 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 ÜE ja PVE analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi grupi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiini esimese rea induktsioonravist oli ÜE 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 (PVE) ja üldine elulemus (ÜE) 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.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseedi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast manustamist monoteraapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid.

Jaotumine

Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust.

Biotransformatsioon

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas.

Eritumine

Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90% annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens 90 ml/min) patsientidel on 3,5 tundi.

Patsientidevahelised erinevused kliirensis on mõõdukad, jäädes 19,3% ulatusse.

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

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 veenisisesid boolussüste saanud jahikoortel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada isasloomade fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei ole 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

Hüdroksüpropüülbetadeks

Vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks)

Trometamool (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab abiainena trometamooli. Trometamool on kokkusobimatu tsisplatiiniga, põhjustades tsisplatiini lagunemise. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi manustamist tuleb intravenoosne tee läbi loputada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Infusioonilahus

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva jooksul külmkapi temperatuuril ja 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C. Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda Pemetrexed Fresenius Kabi infusioonilahus mingeid mikroobidevastaseid säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

I tüüpi selgest värvitust klaasist viaal, millel on 20 mm kummist punnkork ja roheline eemaldatav alumiiniumist kaas; sisaldab 4 ml kontsentraati. Igas pakendis on 1 viaal.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml infusioonilahuse kontsentraat

I tüüpi selgest värvitust klaasist viaal, millel on 20 mm kummist punnkork ja sinine eemaldatav alumiiniumist kaas; sisaldab 20 ml kontsentraati. Igas pakendis on 1 viaal.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml infusioonilahuse kontsentraat

I tüüpi selgest värvitust klaasist viaal, millel on 20 mm kummist punnkork ja punane eemaldatav alumiiniumist kaas; sisaldab 40 ml kontsentraati. Igas pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Pemetrekseedi lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Fresenius Kabi viaalide arv.
- Vastav kogus Pemetrexed Fresenius Kabi't tuleb lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahuses ning manustada veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.

- Vastavalt juhistele valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinkattega manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist vaadelda, et ei oleks lahustumata osakesi või värvuse muutumist. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid osakesi.
- Pemetrekseedi lahused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesti rohke veega. Rasedad ei tohi tsütostaatiliste ravimitega kokku puutuda. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis uurija hinnangul ei olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb tegutseda vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilti mittetekitavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juuli 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Poola

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Prantsusmaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrexedum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseediatsiidina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, vesinikkloriidhape, trometamool
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/001

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 ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrexedum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tsütotoksiline

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrexedum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseediatsiidina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, vesinikkloriidhape, trometamool
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/002

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

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrexedum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tsütotoksiline

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pemetrexedum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddiatsiidina).

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

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

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

3. ABIAINED

Hüdroksüpropüülbetadeks, vesinikkloriidhape, trometamool ja süstevesi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

100 mg/4 ml

1 viaal

500 mg/20 ml

1 viaal

1000 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Tohib lahjendada üksnes 0,9% NaCl või 5% glükoosilahuses.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pemetrexedum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed Fresenius Kabi, 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Pemetrexed Fresenius Kabi, 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber pemetrekseed

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Pemetrexed Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Fresenius Kabi on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi (see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelearenenud staadiumis patsientidel esialgselt raviks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugelearenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kaugelearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevalt kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamist

Pemetrexed Fresenius Kabi't ei tohi kasutada

- kui olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnapiimaga, peate Pemetrexed Fresenius Kabi'ga ravi ajaks imetamise katkestama.
- kui te olete hiljuti saanud või teile hakatakse tegema kollalapaviku vastast vaktsineerimist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on või on varem olnud probleeme neerudega, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest võib-olla teile ei tohi Pemetrexed Fresenius Kabi't manustada.

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, et Pemetrexed Fresenius Kabi't manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka ravi tsisplatiiniga, 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 Fresenius Kabi raviga võib esineda varajast või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

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

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

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne ravi alustamist Pemetrexed Fresenius Kabi'ga.

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 Fresenius Kabi

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta ravimeid valu või põletiku (tursete) vastu (nt neid, mida nimetatakse „mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks“ (MSPVAd), sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen)). MSPVAsid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Fresenius Kabi infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige oma arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVA.

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 mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis **rääkige sellest oma arstile.**

Pemetrexed Fresenius Kabi't ei tohi raseduse ajal kasutada. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui toidate last rinnaga, siis rääkige sellest oma arstile.

Imetamine tuleb Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamise ajaks lõpetada.

Viljakus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Fresenius Kabi'ga last eostada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui te soovite ravi ajal või kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Fresenius Kabi'ga last eostada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Pemetrexed Fresenius Kabi võib mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed Fresenius Kabi võib tekitada väsimustunnet. Olge ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

3. Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutada

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi pulbri seganud 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, enne kui see teile manustatakse.

Pemetrexed Fresenius Kabi't manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse koos tsisplatiiniga:

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

Tavaliselt tehakse teile infusioone üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Kortikosteroidid: arst määrab teile steroidi tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiini) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamise ajal. Enne Pemetrexed Fresenius Kabi esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed Fresenius Kabi manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed Fresenius Kabi 3 ravikuurile) tehakse teile B₁₂-vitamiini süst (1000 mikrogrammi). B₁₂-vitamiini ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate endal midagi järgnevat:

- 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 suus valu, punetus, turse või haavandid (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 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 äkki õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Muud kõrvaltoimed, mis võivad esineda pemetrekseedi kasutamisel:

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 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

Südamerütmi 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)

Toksiline epidermaalne nekrolüüs (sellist tüüpi raske nahareaktsioon, mis võib olla eluohtlik)

Autoimmuunhaigus, mille tagajärjel tekivad nahalööbed ja -villid jalgadel, kätel ja kõhupiirkonnas

Nahapõletik, mida iseloomustab vedelikuga täidetud villide teke

Naha haprus, villid ja erosioonid ning naha armistumine

Peamiselt alajäsemete punetus, valu ja turse

Naha ja nahaaluse rasvkoe põletik (pseudotselluliit)

Nahapõletik (dermatiit)

Naha muutumine põletikuliseks, sügelevaks, punetavaks, lõhenevaks ja karedaks

Intensiivselt sügelevad laigud

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm

Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorukesi vooderdavate epiteelirakkude surm

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 oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahus: ravim tuleb ära kasutada vahetult pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril. Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva jooksul külmkapi temperatuuril ja 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

Ravim on ainult 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 Fresenius Kabi sisaldab

Toimeaine on pemetrekseedi.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Üks viaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (pemetrekseediatsiidina).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Üks viaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (pemetrekseediatsiidina).

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

Teised koostisosad on mannitool, vesinikkloriidhape ja trometamool.

Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Fresenius Kabi on infusioonilahuse kontsentradi pulber klaasviaalis. See on valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber või kämbuke.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Poola

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised ravimi kasutamiseks, käsitsemiseks ja hävitamiseks

- Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Fresenius Kabi viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
- Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, saadud lahus sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
- Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, saadud lahus 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 edasi lahjendada.
- Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb edasi lahjendada 100 ml 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahuses ning manustada veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
- Vastavalt juhiste valmistas pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinkattega manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahjenditega, sh Ringer-laktaadi ja Ringeri lahusega.
- Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab abiainena trometamooli. Trometamool on kokkusobimatu tsisplatiiniga, põhjustades tsisplatiini lagunemise. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi manustamist tuleb intravenoosne tee läbi loputada.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist vaadelda, et ei oleks lahustumata osakesi või värvuse muutumist. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid osakesi.

- Pemetrekseedi lahused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel: Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatav on kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka kohe põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesti rohke veega. Rasedad ei tohi tsütostaatiliste ravimpreparaatidega kokku puutuda. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis uurija hinnangul ei olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb tegutseda vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilt mitteteketavate ainetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed Fresenius Kabi, 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat pemetrekseed

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Pemetrexed Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Fresenius Kabi on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi (see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kauglearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kauglearenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kauglearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevalt kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamist

Pemetrexed Fresenius Kabi't ei tohi kasutada

- kui olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnapiimaga, peate Pemetrexed Fresenius Kabi'ga ravi ajaks imetamise katkestama.
- kui te olete hiljuti saanud või teile hakatakse tegema kollalapaviku vastast vaktsineerimist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on või on varem olnud probleeme neerudega, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest võib-olla teile ei tohi Pemetrexed Fresenius Kabi't manustada.

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, et Pemetrexed Fresenius Kabi't manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka ravi tsisplatiiniga, 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 Fresenius Kabi-raviga võib esineda varajast või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

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

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

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne ravi alustamist Pemetrexed Fresenius Kabi'ga.

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 Fresenius Kabi

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta ravimeid valu või põletiku (tursete) vastu (nt neid, mida nimetatakse „mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks“ (MSPVAd), sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen)). MSPVAsid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Fresenius Kabi infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige oma arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVA.

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 mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis **rääkige sellest oma arstile.**

Pemetrexed Fresenius Kabi't ei tohi raseduse ajal kasutada. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui toidate last rinnaga, siis rääkige sellest oma arstile.

Imetamine tuleb Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamise ajaks lõpetada.

Viljakus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Fresenius Kabi'ga last eostada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast Pemetrexed Fresenius Kabi-ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui te soovite ravi ajal või kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Fresenius Kabi'ga last eostada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Pemetrexed Fresenius Kabi võib mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed Fresenius Kabi võib tekitada väsimustunnet. Olge ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab 964 mg hüdroksümetadeksi 100 mg pemetrekseedi kohta.

Kui teil on neeruhaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutada

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi seganud naatriumkloriidi 9 mg / ml (0,9%) süstelahusega või 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega, enne kui see teile manustatakse.

Pemetrexed Fresenius Kabi't manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Pemetrexed Fresenius Kabi't kasutatakse koos tsisplatiiniga:

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

Tavaliselt tehakse teile infusioone üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Kortikosteroidid: arst määrab teile steroidi tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiini) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas Pemetrexed Fresenius Kabi kasutamise ajal. Enne Pemetrexed Fresenius Kabi esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed Fresenius Kabi manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed Fresenius Kabi 3 ravikuurile) tehakse teile B₁₂-vitamiini süst (1000 mikrogrammi). B₁₂-vitamiini ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate endal midagi järgnevat:

- 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 suus valu, punetus, turse või haavandid (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 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 äkki õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Muud kõrvaltoimed, mis võivad esineda pemetrekseedi kasutamisel:

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm
Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorakesi 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 oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahus: ravim tuleb ära kasutada kohe. Nõuetekohaselt valmistatud lahjendatud pemetrekseedi lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva jooksul külmkapi temperatuuril ja 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

Ravim on ainult 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 Fresenius Kabi sisaldab

Toimeaine on pemetrekseed.

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pemetrekseedi.

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal 4 ml kontsentraadiga 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeddiatsiidina).

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

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

Teised koostisosad on hüdroksübetadeks, vesinikkloriidhape, trometamool ja süstevesi.

Kuidas Pemetrexed Fresenius Kabi välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Fresenius Kabi on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) klaasviaalis. See on värvitu kuni kergelt kollakas või kollakasroheline lahus.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksamaa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised ravimi kasutamiseks, käsitsemiseks ja hävitamiseks

- Pemetrekseedi lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Fresenius Kabi viaalide arv.
- Vastav kogus Pemetrexed Fresenius Kabi't tuleb lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg / ml (0,9%) süstelahusega või 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahuses ning manustada veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
- Vastavalt juhistele valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinkattega manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahjenditega, sh Ringeri laktaadi ja Ringeri lahusega.
- Pemetrexed Fresenius Kabi sisaldab abiainena trometamooli. Trometamool on kokkusobimatu tsisplatiiniga, põhjustades tsisplatiini lagunemist. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Pärast Pemetrexed Fresenius Kabi manustamist tuleb intravenoosne tee läbi loputada.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist vaadelda, et ei oleks lahustumata osakesi või värvuse muutumist. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid osakesi.
- Pemetrekseedi lahused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel: Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka kohe põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesti rohke veega. Rasedad ei tohi tsütostaatiliste ravimpreparaatidega kokku puutuda. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis uurija hinnangul ei olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb tegutseda vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste viltide mitteteketavate ainete puhul.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

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

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

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

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

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

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.