

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks pulbriviaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pulbriviaal sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks pulbriviaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pulbriviaal sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks pulbriviaal sisaldab ligikaudu 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi.

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab üks vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni valkjas või kahvatu kollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom:

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk:

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Pemetrexed Sandoz kombinatsioonis tsisplatiiniga

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

Pemetrexed Sandoz monoterapiana

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

Premedikatsiooni skeem

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada 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 kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

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

Annuse korrigeerimine

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

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

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

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3. aste (välja arvatud neurotoksisus), tuleb Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	Pemetrexed Sandoz 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 Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b välja arvatud neurotoksisus

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

Tabel 3 – Pemetrexed Sandoz (üksi 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 Riikliku Vähiinstituudi (NCI) toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed Sandoze asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitte-väikerakk-kopsuvähi näidustusel.

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

Pemetrexed Sandoz on intravenoosseks kasutamiseks. Pemetrexed Sandoz tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Pemetrexed Sandoze käsitlemis- ja manustamiseelsed ettevaatusabinõud ning juhised ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseid võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisust nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida ning pemetrekseidi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,500$ rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

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

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

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

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

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

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkruta diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

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

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

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

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

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

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

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

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

Abiained

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Teiste tubulaarselt erituvate ravimite (nt probenetsiid, penitsilliin) samaaegne manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

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

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

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

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

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Pemetrekseedi 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 viljastada.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseedi raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjuliku 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 pemetrekseedi eritub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pemetrexed Sandozi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseedi võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotransferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Tabelis 4 on esitatud kesketes registreerimisuuringtes (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) täheldatud kõrvaltoimed, mille korral ei lähtunud nende põhjuslikkusest seosest pemetrekseedi monoterapiaga ega tsisplatiini/pemetrekseedi kombinatsioonraviga, ning turuletulekujärgsed andmed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi konventsioone: 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 ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Kõigi raskusastmete kõrvaltoimete (olenemata keskses registreerimisuuringutes JMEI (ALIMTA vs. dotsetakseel), JMDB (ALIMTA ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin), JMCH (ALIMTA + tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseel + parim toetav ravi vs. platseebo + parim toetav ravi) täheldatud põhjuslikest seostest) ja turuletulekujärgsel perioodil teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused.

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüingiit	Sepsis ^b			Dermohüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiini-sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsüti-de arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuun-ne hemolüütiline aneemia		
Immuun-süsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Peapööritus	Tserebrovasku-laarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato-konjunktiviit Silmalau turse Silmapinna haigus				
Südame häired		Südamepuudu-likkus Arütmia	Stenokardia Müokardi-infarkt Koronaartõbi Supraventriku-laarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoor-sed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboo-lia Interstitsiaalne pneumoniit ^{bd}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia	Düspepsia Kõhukinnisus	Pärasoole verejooks			

	Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Kõhuvalu	Seedetrakti verejooks Sooleperforat- sioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmen- tatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom ^b Toksiiline epidermaal- ne 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	Neerupuudulik kus Glomerulaar- filtratsiooni kiiruse vähenemine				Nefro- geenne magedia- beet Neerutoru- keste nekroos
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Väsimus	Püreksia Valu Turse Rindkerevalu Limaskesta- põletik				
Uuringud		Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse suurenemine				

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusõsofagiit 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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 glütsiiniid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamatsüntetaasi abil polüglutamateideks. Polüglutamateid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

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

Kliiniline efektiivsus

Mesotelioom

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

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt väikeses annuses foolhapet ja B₁₂-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritult määratud uuritava aine 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. Pemetrekseed pluss tsisplatiini efektiivsus, võrreldes tsisplatiiniga, pleura maligne mesotelioomi korral

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

Lühend: CI = usaldusintervall

* p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel

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

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise rea ravi:

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

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

Tabel 6. Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel ITT populatsioonis

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esimese rea ravi:

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedit 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 üldsuremuse (korregeeritud riski suhtarvuga (HR) 0,94; 95 % CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmase efektiivsusanalüüsi põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüsi hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsiga ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

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

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

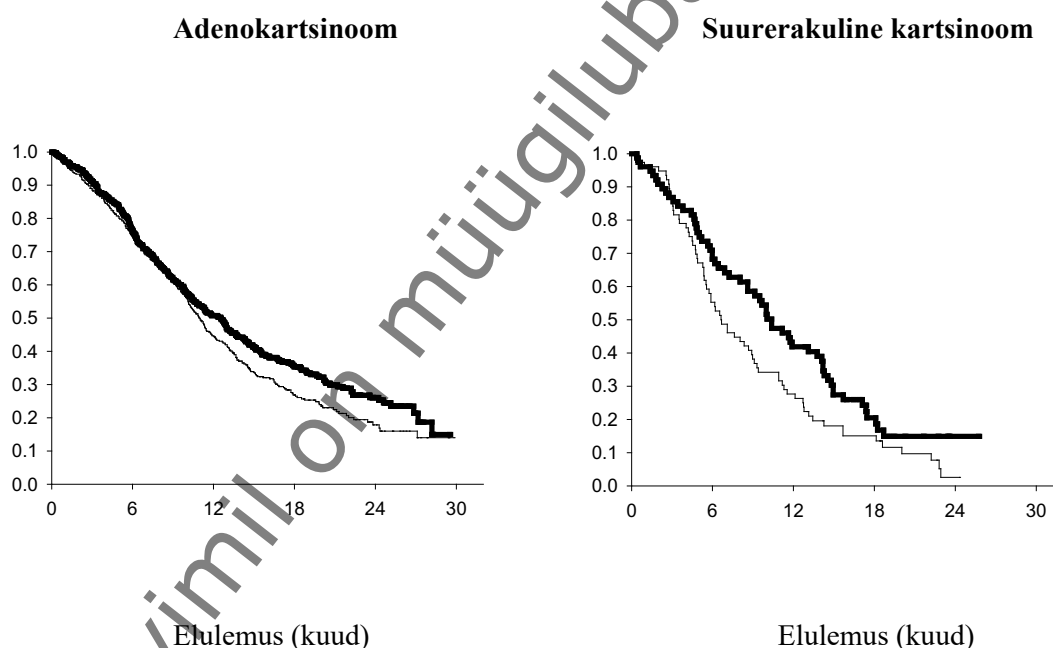
Tabel 7. Pemetreksedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esimese rea ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

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

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

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

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Vertikaalsel teljel: Tõenäoline elulemus

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi:

JMEN

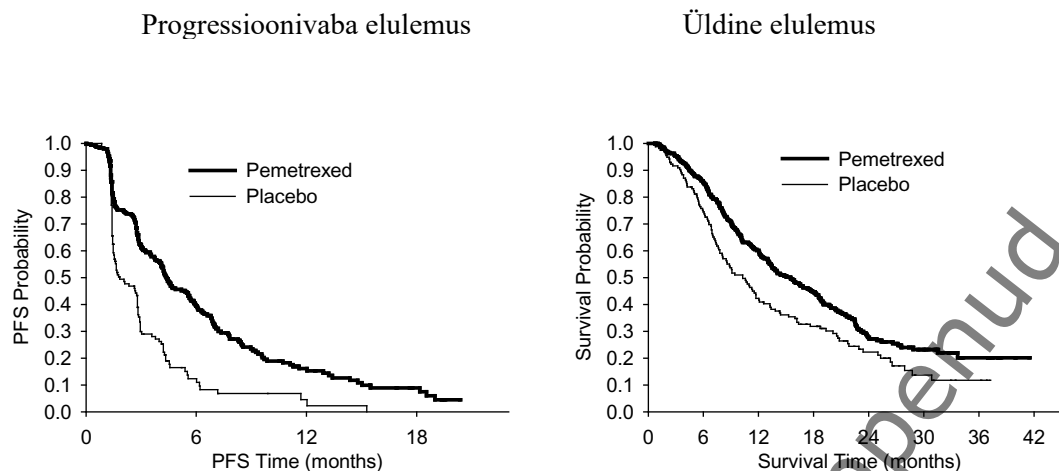
Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseedi-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) (N = 441) ning platseebo pluss BSC (N = 222) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium)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

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

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

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetrekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

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



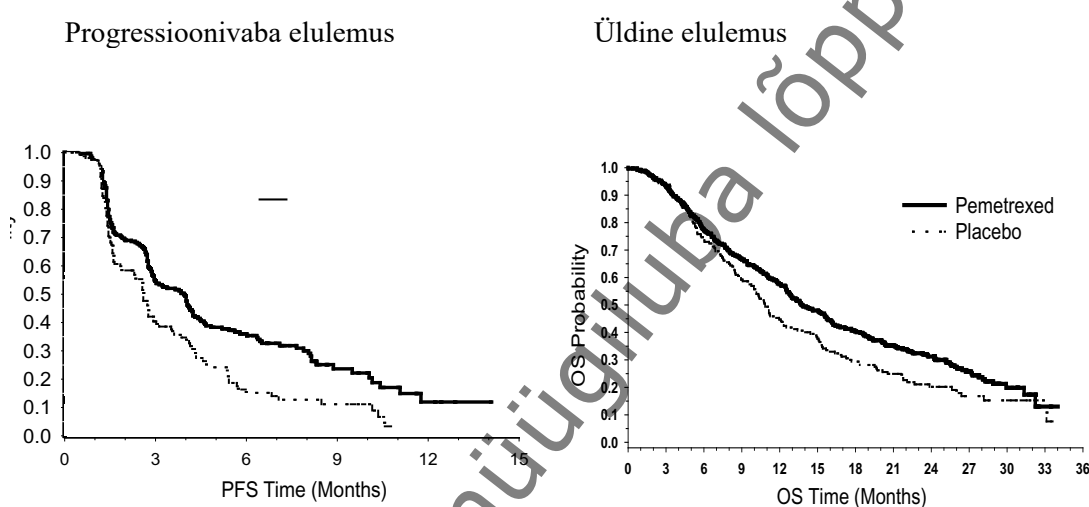
PARAMOUNT

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

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

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

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Soolhape (pH korrigeerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Pemetrekseedi on füüsiliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Pemetrexed Sandoze valmistatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 4 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Pemetrexed Sandoze infusioonilahuste keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 2 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Selge, värvitu 10 ml I tüüpi klaasist ja klorobutüül kummikorgiga ning alumiiniumist äratõmmatava korgiga suletud viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal plastikust kaitseümbrisega.

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Selge, värvitu 50 ml I tüüpi klaasist ja klorobutüül kummikorgiga ning alumiiniumist äratõmmatava korgiga suletud viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal plastikust kaitseümbrisega.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Selge, värvitu 100 ml I tüüpi klaasist ja klorobutüül kummikorgiga ning alumiiniumist äratõmmatava korgiga suletud viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal plastikust kaitseümbrisega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Sandoze viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

Pemetrexed Sandoz 100 mg

Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

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

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

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega või ilma säilitusaineteta 50 mg/ml (5 %) glükoosi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilt mitteteketavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 18 September 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11,
4866 Unterach
Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana -
Slovenia

Ravimi trükitud pakendi infolehtel 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 1. Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), soolhapet ja naatriumhüdroksiidi (pH korrigeerimiseks).

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne kasutamine pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne 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

Kõlblik kuni:
Teavet manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaja kohta leiate infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim hävitada vastavalt nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1037/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Teavet manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaja kohta leiate infolehest.

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), soolhapet ja naatriumhüdroksiidi (pH korrigeerimiseks)

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne kasutamine pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne 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

Kõlblik kuni:
Teavet manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaja kohta leiate infolehest.

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

Kasutamata ravim hävitada vastavalt nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1037/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

500 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), soolhapet ja naatriumhüdroksiidi (pH korrigeerimiseks)

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne kasutamine pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne 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

Kõlblik kuni:
Teavet manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaja kohta leiate infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus hävitada vastavalt nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1037/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrekseed
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

1000 mg

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

pemetrekseed

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti 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 Sandoz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Sandoz kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed Sandoz't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed Sandoz't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemetrexed Sandoz ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Sandoz on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

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

Pemetrexed Sandoz't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

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

2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Sandoz kasutamist

Ärge kasutage Pemetrexed Sandoz't

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Sandoz võtmist pidage nõu oma arsti või haigla apteekriga.

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

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed Sandoz't manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

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

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

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

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

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel kuna puuduvad kogemused selle ravimiga lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Pemetrexed Sandoz

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen) –, siis rääkige sellest arstile. MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Sandoz infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te neid tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimiteist on MSPVR.

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

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis **rääkige sellest arstile**. Pemetrexed Sandoz kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Sandoz kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Sandoz-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile.

Imetamine tuleb Pemetrexed Sandoz-ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Pemetrexed Sandoz sisaldab naatriumi

Pemetrexed Sandoz 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

3. Kuidas kasutada Pemetrexed Sandoz't

Pemetrexed Sandoze annus on 500 milligrammi teie kehapiinna 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 Sandoze pulbri seganud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

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

Kui Pemetrexed Sandoz't kasutatakse koos tsisplatiiniga

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

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- Palavik või infektsioon (sage): kui teie kehatemperatuur on 38° C või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla langenud, mis on väga sage). Infektsioon (sepsis) võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Kui teil tekib valu rinnus (sage) või suureneb südame löögisagedus (aeg-ajalt).
- Kui teil tekivad valu, punetus, turse või haavandid suus (väga sage).
- Allergiline reaktsioon: kui teil tekib nahalööve (väga sage) / kipitus või kihelus (sage) või palavik (sage). Harva võivad nahareaktsioonid olla tõsised ja lõppeda surmaga. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib raske lööve või sügelus, või villid (Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs).
- Kui tunnete väsimust, jõuetust, hakkate kergesti hingeldama või kui olete kahvatu (sest teie hemoglobiini tase võib olla madalam, mis on väga sage).
- Kui teil esineb igemete, nina või suu limaskestast veritsust või kestvaid verejookse, uriin on punakas või roosakas või tekivad ootamatud verevalumid (kuna teie trombotsüütide arv võib olla langenud, mis on väga sage).
- Kui teil tekib äkiline õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Pemetrexed Sandoze kõrvaltoimeteks võivad olla:

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

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

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- Veremürgitus
- Palavik koos neutrofiilsete granulootsüütide (teatud tüüpi vere valged verelibled) väikese arvuga
- Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv
- Allergiline reaktsioon
- Vedeliku kaotus
- Maitse muutused
- Motoorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada lihaskõrkkust ja -atroofiat (kärbus), peamiselt kätes ja jalgades
- Sensorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada tundlikkuse kadumist, põletavat valu ja ebakindlat kõnnakut
- Peapööritus
- Silma sidekesta ehk konjunktivi (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) põletik
- Silmade kuivus
- Vesised silmad
- Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus
- Silmalaugude turse

- Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu
- Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)
- Ebakorrapärane südamerütm
- Seedehäire
- Kõhukinnisus
- Kõhuvalu
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- Naha liigpigmentatsioon
- Naha sügelus
- Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda
- Juuste väljalangemine
- Nögestöbi
- Neerutalitluse lakkamine
- Neerutalitluse halvenemine
- Palavik
- Valu
- Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid
- Valu rindkeres
- Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pemetrexed Sandoz't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast lahustatud ravimi ja infusioonilahuse valmistamist:

Pemetrexed Sandoze valmistatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2°C... 8°C ning 4 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C .

Pemetrexed Sandoze infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul, temperatuuril 2°C... 8°C ning 2 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

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

Ärge kasutage seda ravimit kui märkate selles osakesi või ravimi värvi muutust.

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 Sandoz sisaldab:

Toimeaine on pemetrekseid.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Iga viaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Iga viaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Iga viaal sisaldab 1000 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumina).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi.

Abiained on mannitol (E421), soolhape (pH korrigeerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks) (vt lõik 2 „Pemetrexed Sandoz sisaldab naatriumi“).

Kuidas Pemetrexed Sandoz välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Sandoz on klaasviaalis infusioonilahuse kontsentraadi pulber. Pemetrexed Sandoz on valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

Iga Pemetrexed Sandoze pakend sisaldab ühte Pemetrexed Sandoze viaali plastikust kaitseümbrisega, sisaldades 100mg, 500mg või 1000mg pemetrekseedi.

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Tootjad

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. “Никола Вапцаров” No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.,
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Infoleht on viimati uuendatud

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

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

<-----
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Erihoiatused ravimi käsitlemiseks ning hävitamiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Sandoz viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

3. Pemetrexed Sandoz 100 mg:

Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Pemetrexed Sandoz 500 mg:

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

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

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

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega või ilma säilitusaineta 50mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega nii, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringeri laktaadi ja Ringeri lahusega.
6. Enne manustamist peab parenteraalseid ravimeid vaatlema lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate lahustumatuid osakesi.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

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