**I PRIEDAS**

# PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

**2.** **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename flakone yra maždaug 11 mg natrio.

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename flakone yra maždaug 54 mg natrio.

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename flakone yra maždaug 108 mg natrio.

Miltelius ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3.** **FARMACINĖ FORMA**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti, šviesiai geltoni arba žalsvai geltoni liofilizuoti milteliai.

**4.** **KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1** **Terapinės indikacijos**

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Pfizer kartu su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Pfizer kartu su cisplatina skirtas pirmaeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Pfizer vienas skirtas palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Pfizer vienas skirtas antraeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

**4.2** **Dozavimas ir vartojimo metodas**

Dozavimas

Pemetrexed Pfizer galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

*Pemetrexed Pfizer vartojimas kartu su cisplatina.*

Rekomenduojama Pemetrexed Pfizer dozė yra 500 mg/m2 kūno paviršiaus (KP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojamą 75 mg/m2 KP cisplatinos dozę reikia pradėti infuzuoti praėjus maždaug 30 minučių nuo pemetreksedo infuzijos pabaigos ir suleisti per 2 valandas pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Pacientas turi vartoti reikiamus vaistus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos (taip pat žr. specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

*Pemetrexed Pfizer monoterapija*

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Pfizer dozė yra 500 mg/m2 KP. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

*Parengiamasis gydymas*

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių).

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių). gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350‑1 000 mikrogramų per parą). Būtina išgerti ne mažiau kaip penkias folio rūgšties dozes per paskutines septynias dienas prieš pirmą pemetreksedo dozę, vartojimą reikia tęsti per visą gydymo kursą ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, pacientui į raumenis reikia sušvirkšti vitamino B12 (1 000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B12 dozes galima švirkšti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

*Stebėjimas*

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtini prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1 500 ląstelių/mm3, trombocitų ≥  100 000 ląstelių/mm3.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti ≤ 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST arba SGOT) ir alaninaminotransferazės (ALT arba SGPT) aktyvumas turi būti ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas ≤ 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą yra priimtinas tuo atveju, jeigu kepenys pažeistos naviko.

*Dozės keitimas*

Prieš pradedant kitą ciklą, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į mažiausią kraujo ląstelių skaičių ar ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauna. Būklei atsigavus, pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Pfizer arba juo kartu su cisplatina.

|  |
| --- |
| **1 lentelė. Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo** |
| Mažiausias ANS < 500 mm3 ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000 mm3 | 75 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm3, kad ir koks būtų mažiausiais ANS  | 75 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm3, kad ir koks būtų mažiausiais ANS  | 50 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| a Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas  |

Jeigu pasireiškia ≥ 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia liautis gydyti Pemetrexed Pfizer tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradedant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

|  |
| --- |
| **2 lentelė.** **Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejaisa, b** |
|   | **Pemetrexed Pfizer (mg/m2) dozė** | **Cisplatinos (mg/m2) dozė** |
| Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą  | 75 % ankstesnės dozės  | 75 % ankstesnės dozės  |
| Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas  | 75 % ankstesnės dozės  | 75 % ankstesnės dozės  |
| 3 ar 4 laipsnio mukozitas  | 50 % ankstesnės dozės  | 100 % ankstesnės dozės  |
| a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998). bIšskyrus neurotoksiškumą.  |

Jei yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Pfizer ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistais reikia nutraukti.

|  |
| --- |
| **3 lentelė. Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo** |
| atvejaisa, b | **Pemetrexed Pfizer (mg/m2) dozė** | **Cisplatinos (mg/m2) dozė** |
| 0‑1  | 100 % ankstesnės dozės  | 100 % ankstesnės dozės  |
| 2  | 100 % ankstesnės dozės  | 50 % ankstesnės dozės  |
| a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998).  |

Gydymą Pemetrexed Pfizer reikia nutraukti, jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui pasireiškė bet koks hematologinis arba nehematologinis 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, o pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.

*Ypatingos populiacijos*

*Senyviems pacientams*

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų ar vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamos reakcijos pavojus negresia. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

*Vaikų populiacija*

Pemetrexed Pfizer netinka vartoti pediatrinės populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkialąstelinis plaučių vėžys.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal Cockcroft ir Gault formulę arba filtracijos glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirenso serume metodu)*

Pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems vartoti preparato nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) ar bendro bilirubino koncentracijos ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Tačiau specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi (pvz., bilirubino koncentracija > 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą ir (arba) aminotransferazių aktyvumas > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (nėra metastazių kepenyse) arba > 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (yra metastazių kepenyse), neatlikta.

Vartojimo metodas

Pemetrexed Pfizer skirtas leisti į veną. Pemetrexed Pfizer reikia suleisti infuzijos į veną būdu per 10 min. pirmąją kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Pfizer, bei vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

**4.3** **Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Gydymo pemetreksedu metu skiepijimas geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

**4.4** **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1.500 ląstelių/mm3, trombocitų ≥ 100 000 ląstelių/mm3. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusį ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš chemoterapiją buvo vartota folio rūgšties ir vitamino B12, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilinės neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems ligoniams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgšties ir vitamino B12, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu nevartojo kortikosteroidų, pasireiškė odos reakcijos. Prieš gydymą vartojamas deksametazonas (arba kitas kortikosteroidas) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas nesiekia 45 ml/min., ištirta per mažai. Todėl pacientų, kurių kreatinino klirensas < 45 ml/min. pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 45‑79 ml/min.), turi vengti vartoti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), tokių kaip ibuprofenas ir acetilsalicilo rūgštis (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejų buvo gydant vien tik pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais. Daug pacientų, kuriems toks poveikis pasireiškė, turėjo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidrataciją ir prieš pradedant gydyti buvusią hipertenziją arba cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ertmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros transudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai ištirtas. II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabiliu skysčio kiekiu trečioje ertmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ertmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ertmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradedant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinas.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinasi, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (arba) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydant pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksiniais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradedant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių ligonių imuninės sistemos funkcija paprastai būna susilpnėjusi, todėl gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis jų skiepyti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba vengti lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

Ligoniams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukelto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviesiems spinduliams didinančiais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kuriems prieš kelias savaites ar metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Pagalbinės medžiagos

*Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

*Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra maždaug 54 mg natrio, tai atitinka 2,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

*Pemetrexed Pfizer 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra maždaug 108 mg natrio, tai atitinka 5,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

**4.5** **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Didžioji pemetreksedo dalis eliminuojama pro inkstus kanalėlių sekrecijos būdu, mažesnė dalis – glomerulų filtracijos būdu. Kartu vartojant nefrotoksinį poveikį darančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, kilpinius diuretikus, platinos darinius, ciklosporiną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Tokius vaistų derinius reikia vartoti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pemetreksedą vartojant kartu su 3 tipo organinių anijonų pernešėjo (angl. *organic anion transporter 3*, *OAT3*) inhibitoriais (pvz., probenecidu, penicilinu, protonų siurblio inhibitoriais [PSI]), pemetreksedo klirensas sulėtėja. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) dozės, pvz., ibuprofeno > 1 600 mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozes (≥ 1,3 g per parą) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reakcijų. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnes NVNU ar acetilsalicilo rūgšties dozes kartu su pemetreksedu reikia skirti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.), turi vengti kartu vartoti pemetreksedo ir NVNU (tokių kaip ibuprofenas) arba acetilsalicilo rūgštį (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu ar rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, jų vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu būtina skirti NVNU, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl toksiškumo, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Pemetreksedas kepenyse mažai metabolizuojamas. Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomas nustatyta, kad pemetreksedas tikriausiai vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirenso kliniškai reikšmingai neslopina.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiu sergantiems ligoniams yra didesnė trombembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoaguliantų. Jeigu nutariama ligonį gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

Draudžiami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, nes gresia mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama), nes gresia sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielito) (žr. 4.4 skyrių).

**4.6** **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Vaisingos moterys bei kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Pemetreksedu gydomoms vaisingoms moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 mėnesius po jo.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudos motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedas išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Gydymo pemetreksedu metu žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

**4.7** **Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad atsiradus tokiam reiškiniui nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

* 1. **Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo charakteristikų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija.

Reti reiškiniai yra *Stevens-Johnson* sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4‑ojoje lentelėje išvardyti vartojant vaistinį preparatą pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, kurie buvo susiję su pemetreksedo vartojimu monoterapijai arba kartu su cisplatina pagrindžiamuosiuose registracijos tyrimuose (*JMCH*, *JMEI*, *JMBD*, *JMEN* ir *PARAMOUNT*) ir per laikotarpį po vaistinio preparato patekimo į rinkas.

NRV yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Sutrikimų dažniui apibūdinti naudojama tokia dažnio klasifikacija: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**4 lentelė.** **Visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, remiantis pagrindžiamųjų registracijos tyrimų *JMEI* (pemetreksedas, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (pemetreksedas ir cisplatina, palyginti su gemcitabinu ir cisplatina), *JMCH* (pemetreksedas kartu su cisplatina, palyginti su cisplatina), *JMEN* ir *PARAMOUNT* (pemetreksedas kartu su geriausia palaikomąja priežiūra, palyginti su placebu kartu su geriausia palaikomąja priežiūra) ir stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinkas duomenimis**

| **Organų sistemų klasės** **(*MedDRA*)** | **Labai dažnas** | **Dažnas** | **Nedažnas** | **Retas** | **Labai retas** | **Dažnis nežinomas** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos | Infekcija aFaringitas | Sepsis b |  |  | Dermohipodermitas |  |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | NeutropenijaLeukopenijaHemoglobino koncentracijos sumažėjimas | Febrilioji neutropenijaTrombocitų kiekio sumažėjimas | Pancitopenija | Autoimuninė hemolizinė anemija |  |  |
| Imuninės sistemos sutrikimai |  | Padidėjęs jautrumas |  | Anafilaksinis šokas |  |  |
| Metabolizmoir mitybossutrikimai |  | Dehidratacija |  |  |  |  |
| Nervų sistemos sutrikimai |  | Skonio pojūčio sutrikimasPeriferinė motorinė neuropatijaPeriferinė sensorinė neuropatijaGalvos svaigimas | Smegenų kraujotakos sutrikimasIšeminis insultasIntrakranijinis kraujavimas |  |  |  |
| Akių sutrikimai |  | Konjunktyvi-tasAkių sausmėAšarojimo sustiprėjimasSausasis keratokon-junktyvitasAkių vokų edemaAkies paviršiaus liga |  |  |  |  |
| Širdies sutrikimai |  | Širdies nepakanka-mumasAritmija | AnginaMiokardo infarktasVainikinių arterijų ligaSupraventriku-linė aritmija |  |  |  |
| Kraujagyslių sutrikimai |  |  | Periferinė išemija c |  |  |  |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |  |  | Plaučių embolija Intersticinis pneumonitasb,d |  |  |  |
| Virškinimo trakto sutrikimai | StomatitasAnoreksijaVėmimasViduriavimasPykinimas | DispepsijaVidurių užkietėjimasPilvo skausmas | Kraujavimas iš tiesiosios žarnosKraujavimas iš virškinimo traktoŽarnyno perforacijaEzofagitasKolitas e |  |  |  |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai |   | Alaninamino-transferazių suaktyvėjimasAspartatami-notransferazių suaktyvėjimas |  | Hepatitas |  |  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | BėrimasOdos pleiskanojimas | Hiperpigmen-tacijaNiežėjimasDaugiaformė eritemaAlopecijaDilgėlinė |  | Eritema | Pūslinė daugia-formė raudonė (*Stevens-Johnson* sindromas)bToksinė epidermio nekrolizė bPemfigoi-dasPūslinis dermatitasĮgyta pūslinė epidermo-lizėEriteminė edema f Pseudoce-liulitasDermatitasEgzemaNiežulys |  |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | Kreatinino klirenso sumažėjimasKreatinino koncentracijos padidėjimas e | Inkstų nepakanka-mumasGlomerulų filtracijos greičio sumažėjimas |  |  |  | Nefroge-ninis necukrinis diabetasInkstų kanalėlių nekrozė |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Nuovargis | KarščiavimasSkausmasEdemaKrūtinės skausmasGleivinių uždegimas |  |  |  |  |
| Tyrimai |  | Gama-glutamiltrans-ferazių suaktyvėjimas |  |  |  |  |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos |  |  | Radiacinis ezofagitasRadiacinis pneumonitas | Pasikartojimo fenomenas |  |  |

a Kartu su neutropenija ir be jos.

b Kai kurie atvejai mirtini.

c Kartais sukėlusi galūnės nekrozę.

d Su kvėpavimo nepakankamumu.

e Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

f Daugiausia apatinių galūnių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9** **Perdozavimas**

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

**5.** **FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1** **Farmakodinaminės savybės**

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

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų de novo biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjus folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermentui folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GRAFT. Poligliutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse preparatas veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra pemetreksedo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Klinikinis veiksmingumas

*Mezotelioma*

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklu būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedas kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgšties ir vitamino B12. Pirminė šio tyrimo analizė apėmė visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu (atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B12 per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištisinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje.

**5 lentelė. Pemetreksedo bei cisplatinos derinio, palyginti su cisplatina veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą**

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

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukeliami simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (n = 212) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (n = 218); skirtumas statistiškai reikšmingas. Skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: Pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu stinga. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m2 dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

*Antraeilė NSLPV terapija*

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

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

**6 lentelė. Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetreksedas** | **Docetakselis** |
| **Išgyvenamumo laikas (mėnesiais)*** Mediana (m)
* 95 % medianos PI
* RS
* RS 95 % PI
* Ne žemesnioji p reikšmė (RS)
 | (n = 283)8,3(7,0–9,4) | (n = 288)7,9(6,3–9,2) |
| 0,99(0,82–1,20)0,226 |
| **Laikas be ligos progresavimo (mėnesiais)*** Mediana
* RS (95 % PI)
 | (n = 283)2,9 | (n = 288)2,9 |
| 0,97 (0,82–1,16) |
| **Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)*** Mediana

RS (95 % PI) | (n = 283)2,3 | (n = 288)2,1 |
| 0,4 (0,71–0,997) |
| **Atsakas** (n – buvo atsakas)* Atsako dažnis ( %) (95 % PI)
* Ligos stabilizavimas ( %)
 | (n = 264)9,1 (5,9–13,2)45,8 | (n = 274)8,8 (5,7–12,8)46,4 |

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n – visa imtis.

*Pirmaeilė NSLPV terapija*

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio (AC), palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu (GC), veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkialąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95 % PI = 0,84 – 1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOG buvo 0 arba 1.

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

Gydomų grupių ligonių išgyvenimo laikas be ligos progresavimo (LBLP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių LBLP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu − 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95 % PI = 0,94 - 1,15), bendras atsako dažnis − atitinkamai 30,6 % (95 % PI = 27,3 - 33,9) ir 28,2 % (95 % PI = 2531,4). LBLP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1 725).

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

**7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **(KGP ir pogrupiai pagal vėžio audinio struktūrą)** | **Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95 % PI)** | **Pritaikytas RS (95 % PI)** | **Pranašumas P reikšmė** |
| **Pemetreksedas + cisplatina** | **Gemcitabinas + cisplatina** |
| KGP(n = 1725) | 10,3(9,8–11,2) | (n = 862) | 10,3(9,6–10,9) | (n = 863) | 0,94a(0,84–1,05) | 0,259 |
| Adenokarcinoma(n = 847) | 12,6(10,7–13,6) | (n = 436) | 10,9(10,2–11,9) | (n = 411) | 0,84(0,71–0,99) | 0,033 |
| Stambiųjų ląstelių(n = 153) | 10,4(8,6–14,1) | (n = 76) | 6,7(5,5–9,0) | (n = 77) | 0,67(0,48‑0,96) | 0,027 |
| Kiti vaistiniai preparatai.(n = 252) | 8,6(6,8–10,2) | (n = 106) | 9,2(8,1–10,6) | (n = 146) | 1,08(0,81‑1,45) | 0,586 |
| Plokščiųjų ląstelių(n = 473) | 9,4(8,4–10,2) | (n = 244) | 10,8(9,5–12,1) | (n = 229) | 1,23(1,00‑1,51) | 0,050 |
| Santrumpos: PI − pasikliautinasis intervalas, KGP − ketinti gydyti pacientai, N − bendras tiriamųjų skaičius. |
| aStatistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškas pasikliautinasis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 (p < 0,001) |

***Kaplan Meier* bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos**



**Išgyvenamumo tikimybė**

**Išgyvenamumo tikimybė**

**Adenokarcinoma**

**Stambiųjų ląstelių karcinoma**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**PC**

**GC**

**PC**

**GC**

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

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

*Palaikomoji NSLPV terapija*

*JMEN*

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

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

Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams (n = 430, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4 mėn., gydant placebu − 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95 % PI: 0,37 ‑ 0,6; p = 0,00001). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebu − 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7; 95 % PI: 0,56 - 0,88; p = 0,002). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebu − 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95 % PI: 0,56 - 0,88; p = 0,002).

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

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

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



**Išgy-vena-mu-mo tiki-mybė**

**Išgy-vena-mu-mas be ligos pro-gre-savi-mo**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Pemetreksedas**

**Placebas**

**Bendras išgyvenamumas**

**Išgyvenamumas be ligos progresavimo**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

*PARAMOUNT*

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

Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebą (n = 472, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 3,9 mėn. ir 2,6 mėn.) (rizikos santykis: 0,64; 95 % PI: 0,51 – 0,81; p = 0,0002). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59; 95 % PI = 0,47 - 0,74).

Po įvadinio gydymo pemetreksedu plius cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas ALIMTA, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebu (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95 % PI: 0,64 - 0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7 % pacientų, iš placebo vartojusių grupės − 21,7 %. Santykinis gydymo pemetreksedu efektas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į įvadinį gydymą, EKOG pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir dvejus metus dažnis buvo atitinkamai 58 % ir 32 %, placebo vartojusių pacientų − atitinkamai 45 % ir 21 %. Nuo pirmaeilio įvadinio gydymo pemetreksedu plius cisplatina pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebu gydomos grupės pacientų − 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78; 95 % PI: 0,64 - 0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3 %, iš placebo grupės − 71,7 %.

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

**Bendras išgyvenamumas**

**Išgyvenamumas be ligos progresavimo**



**Išgyvenamumo tikimybė**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Išgyvenamumo tikimybė**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

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

**5.2** **Farmakokinetinės savybės**

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

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

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

**5.3** **Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

**6.** **FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1** **Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

**6.2** **Nesuderinamumas**

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

**6.3** **Tinkamumo laikas**

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Ištirpintas vaistinis preparatas ir infuzinis tirpalas

Ištirpintas Pemetrexed Pfizer ir paruoštas jo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve žemesnėje kaip 25°C temperatūroje cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti negalima.

**6.4** **Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

* 1. **Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo flakonas su guminiu kamščiu. Flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo flakonas su guminiu kamščiu. Flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo flakonas su guminiu kamščiu. Flakone yra 1000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotėje yra 1 flakonas.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.

2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.

3. 100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. 500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. 1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gautame tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Švelniai flakoną sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Paruo6to tirpalo pH yra 6.6‑7.8. **Paruoštą tirpalą būtina praskiesti.**

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.

5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam, taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.

6. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu kietųjų dalelių yra, vartoti negalima.

7. Pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

**7.** **REGISTRUOTOJAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**8.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

**9.** **REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. lapkričio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 10 d.

**10.** **TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje<https://www.ema.europa.eu>.

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

**2.** **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 25 mg pemetreksedo.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 1 000 mg pemetreksedo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename 20 ml koncentrato flakone yra maždaug 54 mg natrio.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra maždaug 108 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3.** **FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus bespalvis, gelsvas arba žaliai geltonas tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių.

pH vertė: nuo 7,3 iki 8,3.

**4.** **KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1** **Terapinės indikacijos**

Piktybinė pleuros mezotelioma

Pemetrexed Pfizer kartu su cisplatina skirtas gydyti neoperuojama piktybine pleuros mezotelioma sergančius pacientus, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pemetrexed Pfizer kartu su cisplatina skirtas pirmaeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Pfizer vienas skirtas palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

Pemetrexed Pfizer vienas skirtas antraeilei lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

**4.2** **Dozavimas ir vartojimo metodas**

Dozavimas

Pemetrexed Pfizer galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

*Pemetrexed Pfizer vartojimas kartu su cisplatina.*

Rekomenduojama Pemetrexed Pfizer dozė yra 500 mg/m2 kūno paviršiaus (KP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojamą 75 mg/m2 KP cisplatinos dozę reikia pradėti infuzuoti praėjus maždaug 30 minučių nuo pemetreksedo infuzijos pabaigos ir suleisti per 2 valandas pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Pacientas turi vartoti reikiamus vaistus nuo vėmimo ir gauti pakankamai skysčių prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos (taip pat žr. specialius dozavimo nurodymus cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje).

*Pemetrexed Pfizer monoterapija*

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Pfizer dozė yra 500 mg/m2 KP. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

*Parengiamasis gydymas*

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių).

Kad rečiau pasireikštų odos reakcijos ir jos būtų lengvesnės, dieną prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir kitą dieną po jos reikia vartoti kortikosteroidų: jų dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, geriamo du kartus per dieną (žr. 4.4 skyrių). gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350‑1 000 mikrogramų per parą). Būtina išgerti ne mažiau kaip penkias folio rūgšties dozes per paskutines septynias dienas prieš pirmą pemetreksedo dozę, vartojimą reikia tęsti per visą gydymo kursą ir 21 dieną po paskutinės pemetreksedo dozės. Be to, pacientui į raumenis reikia sušvirkšti vitamino B12 (1 000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B12 dozes galima švirkšti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

*Stebėjimas*

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtini prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1 500 ląstelių/mm3, trombocitų ≥ 100 000 ląstelių/mm3.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti ≤ 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST arba SGOT) ir alaninaminotransferazės (ALT arba SGPT) aktyvumas turi būti ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas ≤ 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą yra priimtinas tuo atveju, jeigu kepenys pažeistos naviko.

*Dozės keitimas*

Prieš pradedant kitą ciklą, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į mažiausią kraujo ląstelių skaičių ar ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauna. Būklei atsigavus, pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Pfizer arba juo kartu su cisplatina.

|  |
| --- |
| **1 lentelė. Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo** |
| Mažiausias ANS < 500 mm3 ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000 mm3 | 75 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm3, kad ir koks būtų mažiausiais ANS  | 75 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm3, kad ir koks būtų mažiausiais ANS  | 50 % ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Pfizer, tiek cisplatinos)  |
| a Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas  |

Jeigu pasireiškia ≥ 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus neurotoksiškumą), reikia liautis gydyti Pemetrexed Pfizer tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradedant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

|  |
| --- |
| **2 lentelė.** **Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejaisa, b** |
|   | **Pemetrexed Pfizer (mg/m2) dozė** | **Cisplatinos (mg/m2) dozė** |
| Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą  | 75 % ankstesnės dozės  | 75 % ankstesnės dozės  |
| Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas  | 75 % ankstesnės dozės  | 75 % ankstesnės dozės  |
| 3 ar 4 laipsnio mukozitas  | 50 % ankstesnės dozės  | 100 % ankstesnės dozės  |
| a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998). bIšskyrus neurotoksiškumą.  |

Jei yra neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama keisti Pemetrexed Pfizer ir cisplatinos dozę taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, gydymą minėtais vaistais reikia nutraukti.

|  |
| --- |
| **3 lentelė. Pemetrexed Pfizer (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo** |
| atvejaisa, b | **Pemetrexed Pfizer (mg/m2) dozė** | **Cisplatinos (mg/m2) dozė** |
| 0‑1  | 100 % ankstesnės dozės  | 100 % ankstesnės dozės  |
| 2  | 100 % ankstesnės dozės  | 50 % ankstesnės dozės  |
| a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998).  |

Gydymą Pemetrexed Pfizer reikia nutraukti, jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui pasireiškė bet koks hematologinis arba nehematologinis 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, o pasireiškus 3 arba 4 laipsnio neurotoksiniam poveikiui, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti nedelsiant.

*Ypatingos populiacijos*

*Senyviems pacientams*

Klinikinių tyrimų duomenimis, 65 metų ar vyresniems pacientams didesnis nepageidaujamos reakcijos pavojus negresia. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

*Vaikų populiacija*

Pemetrexed Pfizer netinka vartoti pediatrinės populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkialąstelinis plaučių vėžys.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal Cockcroft ir Gault formulę arba filtracijos glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirenso serume metodu)*

Pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu stinga, jiems vartoti preparato nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Ryšio tarp AST (SGOT), ALT (SGPT) ar bendro bilirubino koncentracijos ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Tačiau specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi (pvz., bilirubino koncentracija > 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą ir (arba) aminotransferazių aktyvumas > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (nėra metastazių kepenyse) arba > 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (yra metastazių kepenyse), neatlikta.

Vartojimo metodas

Pemetrexed Pfizer skirtas leisti į veną. Pemetrexed Pfizer reikia suleisti infuzijos į veną būdu per 10 min. pirmąją kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Pfizer, bei Pemetrexed Pfizer skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

**4.3** **Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Gydymo pemetreksedu metu skiepijimas geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

**4.4** **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1.500 ląstelių/mm3, trombocitų ≥ 100 000 ląstelių/mm3. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusį ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš chemoterapiją buvo vartota folio rūgšties ir vitamino B12, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atvejų (pvz., neutropenijos, febrilinės neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3 arba 4 laipsnio neutropenija). Todėl visiems pemetreksedu gydomiems ligoniams reikia skirti profilaktiškai vartoti folio rūgšties ir vitamino B12, kad susilpnėtų nuo gydymo priklausomas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu nevartojo kortikosteroidų, pasireiškė odos reakcijos. Prieš gydymą vartojamas deksametazonas (arba kitas kortikosteroidas) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas nesiekia 45 ml/min., ištirta per mažai. Todėl pacientų, kurių kreatinino klirensas < 45 ml/min. pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 45‑79 ml/min.), turi vengti vartoti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), tokių kaip ibuprofenas ir acetilsalicilo rūgštis (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejų buvo gydant vien tik pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais. Daug pacientų, kuriems toks poveikis pasireiškė, turėjo inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradedant gydyti buvusią hipertenziją arba cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ertmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros transudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai ištirtas. II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabiliu skysčio kiekiu trečioje ertmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ertmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ertmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradedant gydyti pemetreksedu turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinas.

Dėl toksinio pemetreksedo, vartojamo kartu su cisplatina, poveikio virškinimo traktui galima sunki dehidracija. Vadinasi, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (arba) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydant pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksiniais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradedant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių ligonių imuninės sistemos funkcija paprastai būna susilpnėjusi, todėl gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis jų skiepyti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 mėnesius po jo. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba vengti lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

Ligoniams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikomas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukelto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviesiems spinduliams didinančiais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kuriems prieš kelias savaites ar metus buvo taikytas spindulinis gydymas, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Pagalbinės medžiagos

Viename 4 ml koncentrato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra maždaug 54 mg natrio, tai atitinka 2,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra maždaug 108 mg natrio, tai atitinka 5,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

**4.5** **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Didžioji pemetreksedo dalis eliminuojama pro inkstus kanalėlių sekrecijos būdu, mažesnė dalis – glomerulų filtracijos būdu. Kartu vartojant nefrotoksinį poveikį darančius vaistinius preparatus (pvz., aminoglikozidus, kilpinius diuretikus, platinos darinius, ciklosporiną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Tokius vaistų derinius reikia vartoti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pemetreksedą vartojant kartu su 3 tipo organinių anijonų pernešėjo (angl. *organic anion transporter 3*, *OAT3*) inhibitoriais (pvz., probenecidu, penicilinu, protonų siurblio inhibitoriais [PSI]), pemetreksedo klirensas sulėtėja. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) dozės, pvz., ibuprofeno > 1 600 mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozes (≥ 1,3 g per parą) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reakcijų. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnes NVNU ar acetilsalicilo rūgšties dozes kartu su pemetreksedu reikia skirti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.), turi vengti kartu vartoti pemetreksedo ir NVNU (tokių kaip ibuprofenas) arba acetilsalicilo rūgštį (> 1,3 g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi nėra duomenų apie galimą sąveiką su NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis (pvz., piroksikamu ar rofekoksibu), todėl pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, jų vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu būtina skirti NVNU, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl toksiškumo, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Pemetreksedas kepenyse mažai metabolizuojamas. Tiriant *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomas nustatyta, kad pemetreksedas tikriausiai vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirenso kliniškai reikšmingai neslopina.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiu sergantiems ligoniams yra didesnė trombembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoaguliantų. Jeigu nutariama ligonį gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

Draudžiami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, nes gresia mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama), nes gresia sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielito) (žr. 4.4 skyrių).

**4.6** **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Vaisingo amžiaus moterys bei kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažaidą. Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Lytiškai subrendusiems vyrams reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti vaiko gydymo metu ir bent 3 mėnesius po jo.

Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudos motinai ir pavojaus vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedas išsiskiria į motinos pieną, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Gydymo pemetreksedu metu žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Kadangi gydymas pemetreksedu gali lemti nuolatinį nevaisingumą, vyrams reikia patarti, kad prieš chemoterapiją kreiptųsi patarimo dėl spermos saugojimo spermos banke.

**4.7** **Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad atsiradus tokiam reiškiniui nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

**4.8** **Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo charakteristikų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais metu stebėtas dažniausias nuo pemetreksedo priklausomas nepageidaujamas poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis anemija, neutropenija, leukopenija bei trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu bei stomatitu. Kitoks galimas nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcija (sepsis) ir neuropatija.

Reti reiškiniai yra *Stevens-Johnson* sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4‑ojoje lentelėje išvardyti vartojant vaistinį preparatą pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, kurie buvo susiję su pemetreksedo vartojimu monoterapijai arba kartu su cisplatina pagrindžiamuosiuose registracijos tyrimuose (*JMCH*, *JMEI*, *JMBD*, *JMEN* ir *PARAMOUNT*) ir per laikotarpį po vaistinio preparato patekimo į rinkas.

NRV yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Sutrikimų dažniui apibūdinti naudojama tokia dažnio klasifikacija: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**4 lentelė. Visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, remiantis pagrindžiamųjų registracijos tyrimų *JMEI* (pemetreksedas, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (pemetreksedas ir cisplatina, palyginti su gemcitabinu ir cisplatina), *JMCH* (pemetreksedas kartu su cisplatina, palyginti su cisplatina), *JMEN* ir *PARAMOUNT* (pemetreksedas kartu su geriausia palaikomąja priežiūra, palyginti su placebu kartu su geriausia palaikomąja priežiūra) ir stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinkas duomenimis**

| **Organų sistemų klasės** **(*MedDRA*)** | **Labai dažnas** | **Dažnas** | **Nedažnas** | **Retas** | **Labai retas** | **Dažnis nežinomas** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos | Infekcija aFaringitas | Sepsis b |  |  | Dermohipodermitas |  |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | NeutropenijaLeukopenijaHemoglobino koncentracijos sumažėjimas | Febrilioji neutropenijaTrombocitų kiekio sumažėjimas | Pancitopenija | Autoimuninė hemolizinė anemija |  |  |
| Imuninės sistemos sutrikimai |  | Padidėjęs jautrumas |  | Anafilaksinis šokas |  |  |
| Metabolizmoir mitybossutrikimai |  | Dehidratacija |  |  |  |  |
| Nervų sistemos sutrikimai |  | Skonio pojūčio sutrikimasPeriferinė motorinė neuropatijaPeriferinė sensorinė neuropatijaGalvos svaigimas | Smegenų kraujotakos sutrikimasIšeminis insultasIntrakranijinis kraujavimas |  |  |  |
| Akių sutrikimai |  | Konjunktyvi-tasAkių sausmėAšarojimo sustiprėjimasSausasis keratokon-junktyvitasAkių vokų edemaAkies paviršiaus liga |  |  |  |  |
| Širdies sutrikimai |  | Širdies nepakanka-mumasAritmija | AnginaMiokardo infarktasVainikinių arterijų ligaSupraventriku-linė aritmija |  |  |  |
| Kraujagyslių sutrikimai |  |  | Periferinė išemija c |  |  |  |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |  |  | Plaučių embolija Intersticinis pneumonitasb,d |  |  |  |
| Virškinimo trakto sutrikimai | StomatitasAnoreksijaVėmimasViduriavimasPykinimas | DispepsijaVidurių užkietėjimasPilvo skausmas | Kraujavimas iš tiesiosios žarnosKraujavimas iš virškinimo traktoŽarnyno perforacijaEzofagitasKolitas e |  |  |  |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai |   | Alaninamino-transferazių suaktyvėjimasAspartatami-notransferazių suaktyvėjimas |  | Hepatitas |  |  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | BėrimasOdos pleiskanojimas | Hiperpigmen-tacijaNiežėjimasDaugiaformė eritemaAlopecijaDilgėlinė |  | Eritema | Pūslinė daugia-formė raudonė (*Stevens-Johnson* sindromas)bToksinė epidermio nekrolizė bPemfigoi-dasPūslinis dermatitasĮgyta pūslinė epidermo-lizėEriteminė edema f Pseudoce-liulitasDermatitasEgzemaNiežulys |  |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | Kreatinino klirenso sumažėjimasKreatinino koncentracijos padidėjimas e | Inkstų nepakanka-mumasGlomerulų filtracijos greičio sumažėjimas |  |  |  | Nefroge-ninis necukrinis diabetasInkstų kanalėlių nekrozė |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Nuovargis | KarščiavimasSkausmasEdemaKrūtinės skausmasGleivinių uždegimas |  |  |  |  |
| Tyrimai |  | Gama-glutamiltrans-ferazių suaktyvėjimas |  |  |  |  |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos |  |  | Radiacinis ezofagitasRadiacinis pneumonitas | Pasikartojimo fenomenas |  |  |

a Kartu su neutropenija ir be jos.

b Kai kurie atvejai mirtini.

c Kartais sukėlusi galūnės nekrozę.

d Su kvėpavimo nepakankamumu.

e Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

f Daugiausia apatinių galūnių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9** **Perdozavimas**

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

**5.** **FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1** **Farmakodinaminės savybės**

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

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų de novo biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę sumažėjus folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermentui folilpoligliutamato sintetazei, pemetreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poligliutamatu. Poligliutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GRAFT. Poligliutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse preparatas veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra pemetreksedo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Klinikinis veiksmingumas

*Mezotelioma*

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklu būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedas kartu su cisplatina gydomi piktybine pleuros mezotelioma sergantys pacientai, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, išgyvena 2,8 mėnesio ilgiau nei pacientai, gydomi vien cisplatina.

Tyrimo metu, siekiant susilpninti toksinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgšties ir vitamino B12. Pirminė šio tyrimo analizė apėmė visus atsitiktinių imčių būdu atrinktus pacientus gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu (atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie papildomai gavo folio rūgšties ir vitamino B12 per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištisinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti toliau esančioje lentelėje.

**5 lentelė. Pemetreksedo bei cisplatinos derinio, palyginti su cisplatina veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą**

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

Naudojant plaučių vėžio simptomų skalę nustatyta, kad piktybinės pleuros mezoteliomos sukeliami simptomai – skausmas ir dispnėja gydant pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (n = 212) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (n = 218); skirtumas statistiškai reikšmingas. Skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: Pemetreksedo ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu stinga. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m2 dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

*Antraeilė NSLPV terapija*

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

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

**6 lentelė. Pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetreksedas** | **Docetakselis** |
| **Išgyvenamumo laikas (mėnesiais)*** Mediana (m)
* 95 % medianos PI
* RS
* RS 95 % PI
* Ne žemesnioji p reikšmė (RS)
 | (n = 283)8,3(7,0–9,4) | (n = 288)7,9(6,3–9,2) |
| 0,99(0,82–1,20)0,226 |
| **Laikas be ligos progresavimo (mėnesiais)*** Mediana
* RS (95 % PI)
 | (n = 283)2,9 | (n = 288)2,9 |
| 0,97 (0,82–1,16) |
| **Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)*** Mediana

RS (95 % PI) | (n = 283)2,3 | (n = 288)2,1 |
| 0,4 (0,71–0,997) |
| **Atsakas** (n – buvo atsakas)* Atsako dažnis ( %) (95 % PI)
* Ligos stabilizavimas ( %)
 | (n = 264)9,1 (5,9–13,2)45,8 | (n = 274)8,8 (5,7–12,8)46,4 |

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n – visa imtis.

*Pirmaeilė NSLPV terapija*

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio (AC), palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu (GC), veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkialąsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95 % PI = 0,84 – 1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOG buvo 0 arba 1.

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

Gydomų grupių ligonių išgyvenimo laikas be ligos progresavimo (LBLP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių LBLP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu − 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04; 95 % PI = 0,94 - 1,15), bendras atsako dažnis − atitinkamai 30,6 % (95 % PI = 27,333,9) ir 28,2 % (95 % PI = 2531,4). LBLP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1 725).

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

**7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **(KGP ir pogrupiai pagal vėžio audinio struktūrą)** | **Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95 % PI)** | **Pritaikytas RS (95 % PI)** | **Pranašumas P reikšmė** |
| **Pemetreksedas + cisplatina** | **Gemcitabinas + cisplatina** |
| KGP(n = 1725) | 10,3(9,8–11,2) | (n = 862) | 10,3(9,6–10,9) | (n = 863) | 0,94a(0,84–1,05) | 0,259 |
| Adenokarcinoma(n = 847) | 12,6(10,7–13,6) | (n = 436) | 10,9(10,2–11,9) | (n = 411) | 0,84(0,71–0,99) | 0,033 |
| Stambiųjų ląstelių(n = 153) | 10,4(8,6–14,1) | (n = 76) | 6,7(5,5–9,0) | (n = 77) | 0,67(0,48‑0,96) | 0,027 |
| Kiti vaistiniai preparatai.(n = 252) | 8,6(6,8–10,2) | (n = 106) | 9,2(8,1–10,6) | (n = 146) | 1,08(0,81‑1,45) | 0,586 |
| Plokščiųjų ląstelių(n = 473) | 9,4(8,4–10,2) | (n = 244) | 10,8(9,5–12,1) | (n = 229) | 1,23(1,00‑1,51) | 0,050 |
| Santrumpos: PI − pasikliautinasis intervalas, KGP − ketinti gydyti pacientai, N − bendras tiriamųjų skaičius. |
| aStatistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškas pasikliautinasis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 (p < 0,001) |

***Kaplan Meier* bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos**



**Išgyvenamumo tikimybė**

**Išgyvenamumo tikimybė**

**Adenokarcinoma**

**Stambiųjų ląstelių karcinoma**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**PC**

**GC**

**PC**

**GC**

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

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

*Palaikomoji NSLPV terapija*

*JMEN*

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

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

Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams (n = 430, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4 mėn., gydant placebu − 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95 % PI: 0,37 ‑ 0,6; p = 0,00001). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksedu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebu − 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7; 95 % PI: 0,56-0,88; p = 0,002). Įskaitant įvadinę gydymo fazę, NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, buvo 18,6 mėn., gydant placebu − 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71; 95 % PI: 0,56 - 0,88; p = 0,002).

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

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

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



**Išgy-vena-mu-mo tiki-mybė**

**Išgy-vena-mu-mas be ligos pro-gre-savi-mo**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Pemetreksedas**

**Placebas**

**Bendras išgyvenamumas**

**Išgyvenamumas be ligos progresavimo**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

*PARAMOUNT*

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

Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebą (n = 472, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 3,9 mėn. ir 2,6 mėn.) (rizikos santykis: 0,64; 95 % PI: 0,51 – 0,81; p = 0,0002). Nepriklausoma pacientų vaizdų peržiūra patvirtino tyrėjo gautus laiko be ligos progresavimo vertinimo rezultatus. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59, 95 % PI = 0,47 - 0,74).

Po įvadinio gydymo pemetreksedu plius cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas ALIMTA, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumo trukmę, buvo statistikai pranašesnis už gydymą placebu (vidutinė trukmė: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78; 95 % PI: 0,64 - 0,96; p = 0,0195). Galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės buvo gyvi ar tolesniam stebėjimui prarasti 28,7 % pacientų, iš placebo vartojusių grupės − 21,7 %. Santykinis gydymo pemetreksedu efektas iš vidaus buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į įvadinį gydymą, EKOG pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, histologiją ir amžių) ir panašus į nustatytą nekoreguotos bendros išgyvenamumo trukmės ir laiko be ligos progresavimo analizės metu. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir dvejus metus dažnis buvo atitinkamai 58 % ir 32 %, placebo vartojusių pacientų − atitinkamai 45 % ir 21 %. Nuo pirmaeilio įvadinio gydymo pemetreksedu plius cisplatina pradžios pemetreksedu gydomos grupės pacientų bendros išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., placebu gydomos grupės pacientų − 14 mėn. (rizikos santykis:  0,78; 95 % PI: 0,64 - 0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedo grupės buvo 64,3 %, iš placebo grupės − 71,7 %.

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

**Bendras išgyvenamumas**

**Išgyvenamumas be ligos progresavimo**



**Išgyvenamumo tikimybė**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Placebas**

**Pemetreksedas**

**Išgyvenamumo tikimybė**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

**Išgyvenamumas (mėnesiais)**

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

**5.2** **Farmakokinetinės savybės**

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

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

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

**5.3** **Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

**6.** **FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1** **Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Monotioglicerolis

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

Injekcinis vanduo

**6.2** **Nesuderinamumas**

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

**6.3** **Tinkamumo laikas**

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Praskiestas tirpalas

Cheminiu ir fiziniu požiūriu pemetreksedo infuzinis tirpalas išlieka stabilus vartoti 24 valandas, jį laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau negu 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti negalima.

**6.4** **Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidaus I tipo stiklo flakonas, kurio vidus dengtas silicio dioksidu, su brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamuoju dangteliu. Flakonai gali būti su apsauginėmis ONCO-TAIN įmautėmis.

Viename flakone yra 4 ml, 20 ml arba 40 ml koncentrato.

Pakuočių dydžiai

1 x 4 ml flakonas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml flakonas (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml flakonas (1 000 mg/40 ml)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

1. Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.

2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.

3. Reikiamą tūrį pemetreksedo koncentrato reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.

4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam, taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.

5. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu kietųjų dalelių yra, vartoti negalima.

6. Pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

**7.** **REGISTRUOTOJAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**8.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

**9.** **REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. lapkričio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 10 d.

**10.** **TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje<https://www.ema.europa.eu>.

**II PRIEDAS**

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

# B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

# C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

# D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

* pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
* kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

# A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽURĖ (100 mg)**

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

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

**3.** **PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4.** **FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

ONCO-TAIN

**5.** **VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

**8.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

**9.** **SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą flakono turinį reikia tinkamai sunaikinti.

**11.** **REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/001

**13.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14.** **PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15.** **VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16.** **INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

**18.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ (100 mg)**

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

Leisti į veną

**2.** **VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

**3.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5.** **KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6.** **KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽURĖ (500 mg)**

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

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

**3.** **PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4.** **FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

ONCO-TAIN

**5.** **VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

**8.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

**9.** **SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą flakono turinį reikia tinkamai sunaikinti.

**11.** **REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/002

**13.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14.** **PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15.** **VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16.** **INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

**18.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ (500 mg)**

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

Leisti į veną

**2.** **VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

**3.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5.** **KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

500 mg

**6.** **KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽURĖ (1 000 mg)**

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

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

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

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

**3.** **PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4.** **FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

ONCO-TAIN

**5.** **VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

**8.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

**9.** **SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą flakono turinį reikia tinkamai sunaikinti.

**11.** **REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/003

**13.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14.** **PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15.** **VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16.** **INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

**18.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ (1 000 mg)**

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

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

pemetreksedas

Leisti į veną

**2.** **VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti.

**3.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5.** **KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 000 mg

**6.** **KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

**1.** **VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

pemetreksedas

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

Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 25 mg pemetreksedo.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 1 000 mg pemetreksedo.

**3.** **PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: monotioglicerolis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4.** **FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

1 flakonas

ONCO-TAIN

**5.** **VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną. Prieš vartojimą praskiesti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis

**8.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9.** **SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11.** **REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**12.** **REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml flakonas

EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml flakonas

EU/1/15/1057/006 1 000 mg/40 ml flakonas

**13.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14.** **PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15.** **VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16.** **INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18.** **UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

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

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml sterilus koncentratas

pemetreksedas

i.v.

**2.** **VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą praskiesti

**3.** **TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4.** **SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5.** **KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

**6.** **KITA**

# B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

**Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

**Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

pemetreksedas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

1. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
2. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
3. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Pemetrexed Pfizer ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Pfizer

3. Kaip vartoti Pemetrexed Pfizer

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Pemetrexed Pfizer

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1.** **Kas yra Pemetrexed Pfizer ir kam jis vartojamas**

Pemetrexed Pfizer yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Pfizer vartojamas kartu su cisplatina ar kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinę, gydyti ligoniams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

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

Pemetrexed Pfizer gali būti Jums paskirtas, jeigu sergate išplitusiu plaučių vėžiu, jeigu Jūsų liga reagavo į gydymą arba iš esmės nepakito po pradinės chemoterapijos.

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

**2.** **Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Pfizer**

**Pemetrexed Pfizer vartoti draudžiama:**

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

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasakykite gydytojui ar klinikiniam provizoriui, kadangi Jums vartoti Pemetrexed Pfizer gali būti negalima.

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imama kraujo inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Pfizer Gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti vartojimą, atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę, arba tada, kai kraujo ląstelių skaičius per mažas. Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas nurodys gerti daug skysčių ir tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

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

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

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

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

**Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ar paaugliams, nes nėra šio vaisto vartojimo vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams patirties.

**Kiti vaistai ir Pemetrexed Pfizer**

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

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, vadinamų protonų siurblio inhibitoriais (omeprazolo, ezomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ir rabeprazolo), kuriais gydoma dėl rėmens ir rūgšties regurgitacijos.

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

**Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite savo gydytojui. Nėštumo metu pemetreksedo vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

**Žindymas**

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

**Vaisingumas**

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 mėnesius po gydymo pemetreksedu pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemetreksedu metu ir paskui dar bent 3 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 3 mėnesius po gydymo, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pemetrexed Pfizer gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradedant gydymą, kreipkitės patarimo į gydytoją dėl spermos išsaugojimo

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Pemetrexed Pfizer gali sukelti nuovargį. Būkite atidūs vairuodami automobilį ir dirbdami su mechanizmais.

**Pemetrexed Pfizer sudėtyje yra natrio**

*Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

*Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Šio vaisto flakone yra 54 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

*Pemetrexed Pfizer 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Šio vaisto flakone yra 108 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 5,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems.

**3.** **Kaip vartoti Pemetrexed Pfizer**

Pemetrexed Pfizer dozė – 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint apskaičiuoti kūno paviršių, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas priklausomai nuo kraujo ląstelių skaičiaus ir bendrosios būklės. Klinikinis provizorius, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Pfizer miltelius ištirpins natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale.

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

Pemetrexed Pfizer vartojimas kartu su cisplatina.

Gydytojas arba klinikinis provizorius paruoš pagal kūno svorį ir ūgį apskaičiuotą vaisto dozę. Cisplatina taip pat infuzuojama į veną, praėjus maždaug 30 minučių po Pemetrexed Pfizer infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai

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

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

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

**4.** **Galimas šalutinis poveikis**

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

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

* jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga (atitinkamai, dažnas ar labai dažnas poveikis): temperatūra – 38 ºC ar daugiau, prakaituojate, yra kitų infekcijos simptomų (kadangi baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį;
* jeigu juntate skausmą krūtinėje (dažnas poveikis) arba dažną širdies plakimą (nedažnas poveikis);
* jeigu pradėjo skaudėti burną, ji paraudo, patino arba atsirado opų (labai dažnas poveikis);
* jeigu kilo alerginė reakcija: išbėrė odą (labai dažnas poveikis), ją degina ar peršti (dažnas poveikis) arba karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslėtumas (*Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į gydytoją;
* jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradedate dusti arba esate išblyškęs (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
* jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenų, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų, kas būna dažnai);
* jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Pemetreksedas gali sukelti toliau išvardytą šalutinį poveikį.

*Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):*

Infekcija

Gerklės skausmas (faringitas)

Mažas neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekis

Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis

Maža hemoglobino koncentracija

Burnos skausmas, paraudimas, patinimas ar išopėjimas

Apetito praradimas

Vėmimas

Viduriavimas

Pykinimas

Odos išbėrimas

Pleiskanojanti oda

Nenormalūs kraujo tyrimo rodmenys, rodantys inkstų funkcijos susilpnėjimą

Nuovargis

*Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):*

Kraujo infekcija

Karščiavimas, pasireiškiantis kartu su neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio sumažėjimu

Mažas trombocitų kiekis

Alerginė reakcija

Organizmo skysčių netekimas

Skonio pojūčio pokytis

Motorinių nervų pažaida, dėl kurios pasireiškia raumenų silpnumas ir atrofija (sunykimas), labiausiai rankose ir kojose

Jutiminių nervų pažaida, dėl kurios gali išnykti jutimai, pasireikšti deginantis skausmas ir netvirta eisena

Galvos svaigimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) uždegimas ir patinimas

Akių sausmė

Ašarojimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) ir ragenos (skaidrus sluoksnis, dengiantis išorinį rainelės ir vyzdžio paviršių) sausmė

Akių vokų patinimas

Akių sutrikimas, pasireiškiantis sausumu, ašarojimu, dirginimu ir (arba) skausmu

Širdies nepakankamumas (būklė, kuri turi įtakos Jūsų širdies raumens pajėgumui pumpuoti kraują)

Neritmiška širdies veikla

Nevirškinimas

Vidurių užkietėjimas

Pilvo skausmas

Kepenų veiklos sutrikimas: kepenyse pagamintų cheminių medžiagų koncentracijų padidėjimas kraujyje

Padidėjusi odos pigmentacija

Odos niežėjimas

Kūno išbėrimas, kurio kiekvienas elementas primena taikinį

Plaukų slinkimas

Dilgėlinė

Nebeveikiantys inkstai

Susilpnėjusi inkstų veikla

Karščiavimas

Skausmas

Skysčių perteklius organizmo audiniuose, sukeliantis patinimą

Krūtinės skausmas

Virškinimo trakto gleivinės uždegimas ir išopėjimas

*Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*

Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio sumažėjimas

Insultas

Insulto tipas, kai užsikemša galvos smegenų arterija

Kraujavimas į kaukolės ertmę

Angina (krūtinės skausmas, kuris pasireiškia dėl sumažėjusio širdies aprūpinimo krauju)

Širdies smūgis

Vainikinių arterijų susiaurėjimas arba užsikimšimas

Padažnėjęs širdies plakimas

Nepakankamas kraujo patekimas į galūnes

Vienos plaučių arterijos užsikimšimas

Plaučių gleivinės uždegimas ir randai, pasireiškiantys kvėpavimo sutrikimu

Ryškiai raudono kraujo pasirodymas išangėje

Kraujavimas iš virškinimo trakto

Žarnos plyšimas

Stemplės gleivinės uždegimas

Storosios žarnos gleivinės uždegimas, pasireiškiantis kartu su kraujavimu iš žarnų ar tiesiosios žarnos (pasireiškęs tik vartojant kartu su cisplatina)

Spindulinio gydymo sukeltas stemplės gleivinės uždegimas, patinimas, paraudimas ir erozija

Spindulinio gydymo sukeltas plaučių uždegimas

*Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)*

Raudonųjų kraujo ląstelių irimas

Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

Kepenų uždegiminė būklė

Odos paraudimas

Odos išbėrimas, kuris pasireiškia visoje anksčiau apšvitintoje srityje

*Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)*

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

*Stevens-Johnson* sindromas (sunki odos ir gleivinės reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)

Toksinė epidermio nekrolizė (sunki odos reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)

Autoimuninis sutrikimas, dėl kurio atsiranda kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimai ir formuojasi pūslės

Odos uždegimas, kuriam būdingas skysčio prisipildžiusių pūslių susiformavimas

Odos trapumas, pūslelės ir erozijos, odos randai

Paraudimas, skausmas ir patinimas (daugiausia apatinių galūnių)

Odos uždegimas ir riebalų sankaupos po oda (pseudoceliulitas)

Odos uždegimas (dermatitas)

Oda tampa uždegiminė, niežtinti, raudona, įtrūkusi ir šiurkšti

Intensyviai niežtinčios dėmės

*Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)*

Cukrinio diabeto forma, kuri visų pirmiausia pasireiškia dėl inkstų patologijos

Inkstų veiklos sutrikimas, susijęs su inkstų epitelio ląstelių, formuojančių inkstų kanalėlius, žūtimi.

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ar sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardyto šalutinio poveikio.

Jeigu nerimaujate dėl kurio nors šalutinio poveikio, pasakykite apie tai gydytojui.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5.** **Kaip laikyti Pemetrexed Pfizer**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas vaistas ir infuzinis tirpalas: vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas tinkamai, ištirpinto pemetreksedo ir jo infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės nekinta 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C).

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

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

**6.** **Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Pemetrexed Pfizer sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

Pemetrexed Pfizer 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Pemetrexed Pfizer 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

Pemetrexed Pfizer 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato pavidalu).

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

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir natrio hidroksidas (pH koreguoti). Žr. 2 skyrių „Pemetrexed Pfizer sudėtyje yra natrio“.

**Pemetrexed Pfizer išvaizda ir kiekis pakuotėje**

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

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 100 mg, 500 mg arba 1 000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio duskos hemipentahidrato pavidalu).

**Registruotojas**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**Gamintojas**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

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

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**Pfizer, spol. s r.o.Tel: +420-283-004-111 | **HU**Pfizer Kft.Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**Pfizer ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

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

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

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Vartojimo, vaistinio preparato ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija**

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.

2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.

3. 100 mg flakono turinį ištirpinti 4.2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

500 mg flakono turinį ištirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

1 000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

Švelniai flakoną sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 6.6‑7.8. **Paruošta tirpalą būtina praskiesti.**

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.

5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam, taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai. Pemetreksedas nedera

 su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato infuzinį ir Ringerio infuzinį tirpalą.

6. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.

7. Pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

***Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.*** Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

pemetreksedas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

1. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
2. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
3. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Pemetrexed Pfizer ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Pfizer

3. Kaip vartoti Pemetrexed Pfizer

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Pemetrexed Pfizer

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1.** **Kas yra Pemetrexed Pfizer ir kam jis vartojamas**

Pemetrexed Pfizer yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Pfizer vartojamas kartu su cisplatina ar kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinę, gydyti ligoniams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

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

Pemetrexed Pfizer gali būti Jums paskirtas, jeigu sergate išplitusiu plaučių vėžiu, jeigu Jūsų liga reagavo į gydymą arba iš esmės nepakito po pradinės chemoterapijos.

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

**2.** **Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Pfizer**

**Pemetrexed Pfizer vartoti draudžiama**

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

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasakykite gydytojui ar klinikiniam provizoriui, kadangi Jums vartoti Pemetrexed Pfizer gali būti negalima.

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imama kraujo inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Pfizer Gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti vartojimą, atsižvelgęs į Jūsų bendrąją būklę, arba tada, kai kraujo ląstelių skaičius per mažas. Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas nurodys gerti daug skysčių ir tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

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

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

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

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

**Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ar paaugliams, nes nėra šio vaisto vartojimo vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams patirties.

**Kiti vaistai ir Pemetrexed Pfizer**

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

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, vadinamų protonų siurblio inhibitoriais (omeprazolo, ezomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ir rabeprazolo), kuriais gydoma dėl rėmens ir rūgšties regurgitacijos.

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

**Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite savo gydytojui. Nėštumo metu pemetreksedo vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo pemetreksedu metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

**Žindymas**

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

**Vaisingumas**

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 mėnesius po gydymo pemetreksedu pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemetreksedu metu ir paskui dar bent 3 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 3 mėnesius po gydymo, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pemetrexed Pfizer gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradedant gydymą, kreipkitės patarimo į gydytoją dėl spermos išsaugojimo

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Pemetrexed Pfizer gali sukelti nuovargį. Būkite atidūs vairuodami automobilį ir dirbdami su mechanizmais.

**Pemetrexed Pfizer sudėtyje yra natrio**

Viename 4 ml koncentrato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra maždaug 54 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,7 % didžiausios rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra maždaug 108 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 5,4 % didžiausios rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems.

**3.** **Kaip vartoti Pemetrexed Pfizer**

Pemetrexed Pfizer dozė – 500 miligramų kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Norint apskaičiuoti kūno paviršių, reikia nustatyti Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą nustatys Jums reikiamą dozę. Ji gali būti keičiama arba gydymas atidedamas priklausomai nuo kraujo ląstelių skaičiaus ir bendrosios būklės. Klinikinis provizorius, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Pfizer koncentratą sumaišys su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

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

Pemetrexed Pfizer vartojimas kartu su cisplatina.

Gydytojas arba klinikinis provizorius paruoš pagal kūno svorį ir ūgį apskaičiuotą vaisto dozę. Cisplatina taip pat infuzuojama į veną, praėjus maždaug 30 minučių po Pemetrexed Pfizer infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai

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

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

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

**4.** **Galimas šalutinis poveikis**

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

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

* jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga (atitinkamai, dažnas ar labai dažnas poveikis): temperatūra – 38 ºC ar daugiau, prakaituojate, yra kitų infekcijos simptomų (kadangi baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį;
* jeigu juntate skausmą krūtinėje (dažnas poveikis) arba dažną širdies plakimą (nedažnas poveikis);
* jeigu pradėjo skaudėti burną, ji paraudo, patino arba atsirado opų (labai dažnas poveikis);
* jeigu kilo alerginė reakcija: išbėrė odą (labai dažnas poveikis), ją degina ar peršti (dažnas poveikis) arba karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslėtumas (*Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į gydytoją;
* jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradedate dusti arba esate išblyškęs (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
* jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenų, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų, kas būna dažnai);
* jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Pemetreksedas gali sukelti toliau išvardytą šalutinį poveikį.

*Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):*

Infekcija

Gerklės skausmas (faringitas)

Mažas neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekis

Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis

Maža hemoglobino koncentracija

Burnos skausmas, paraudimas, patinimas ar išopėjimas

Apetito praradimas

Vėmimas

Viduriavimas

Pykinimas

Odos išbėrimas

Pleiskanojanti oda

Nenormalūs kraujo tyrimo rodmenys, rodantys inkstų funkcijos susilpnėjimą

Nuovargis

*Dažnas(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):*

Kraujo infekcija

Karščiavimas, pasireiškiantis kartu su neutrofilų granulocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio sumažėjimu

Mažas trombocitų kiekis

Alerginė reakcija

Organizmo skysčių netekimas

Skonio pojūčio pokytis

Motorinių nervų pažaida, dėl kurios pasireiškia raumenų silpnumas ir atrofija (sunykimas), labiausiai rankose ir kojose

Jutiminių nervų pažaida, dėl kurios gali išnykti jutimai, pasireikšti deginantis skausmas ir netvirta eisena

Galvos svaigimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) uždegimas ir patinimas

Akių sausmė

Ašarojimas

Junginės (membrana, kuri dengia akių vokus ir akies baltymą) ir ragenos (skaidrus sluoksnis, dengiantis išorinį rainelės ir vyzdžio paviršių) sausmė

Akių vokų patinimas

Akių sutrikimas, pasireiškiantis sausumu, ašarojimu, dirginimu ir (arba) skausmu

Širdies nepakankamumas (būklė, kuri turi įtakos Jūsų širdies raumens pajėgumui pumpuoti kraują)

Neritmiška širdies veikla

Nevirškinimas

Vidurių užkietėjimas

Pilvo skausmas

Kepenų veiklos sutrikimas: kepenyse pagamintų cheminių medžiagų koncentracijų padidėjimas kraujyje

Padidėjusi odos pigmentacija

Odos niežėjimas

Kūno išbėrimas, kurio kiekvienas elementas primena taikinį

Plaukų slinkimas

Dilgėlinė

Nebeveikiantys inkstai

Susilpnėjusi inkstų veikla

Karščiavimas

Skausmas

Skysčių perteklius organizmo audiniuose, sukeliantis patinimą

Krūtinės skausmas

Virškinimo trakto gleivinės uždegimas ir išopėjimas

*Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*

Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio sumažėjimas

Insultas

Insulto tipas, kai užsikemša galvos smegenų arterija

Kraujavimas į kaukolės ertmę

Angina (krūtinės skausmas, kuris pasireiškia dėl sumažėjusio širdies aprūpinimo krauju)

Širdies smūgis

Vainikinių arterijų susiaurėjimas arba užsikimšimas

Padažnėjęs širdies plakimas

Nepakankamas kraujo patekimas į galūnes

Vienos plaučių arterijos užsikimšimas

Plaučių gleivinės uždegimas ir randai, pasireiškiantys kvėpavimo sutrikimu

Ryškiai raudono kraujo pasirodymas išangėje

Kraujavimas iš virškinimo trakto

Žarnos plyšimas

Stemplės gleivinės uždegimas

Storosios žarnos gleivinės uždegimas, pasireiškiantis kartu su kraujavimu iš žarnų ar tiesiosios žarnos (pasireiškęs tik vartojant kartu su cisplatina)

Spindulinio gydymo sukeltas stemplės gleivinės uždegimas, patinimas, paraudimas ir erozija

Spindulinio gydymo sukeltas plaučių uždegimas

*Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)*

Raudonųjų kraujo ląstelių irimas

Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

Kepenų uždegiminė būklė

Odos paraudimas

Odos išbėrimas, kuris pasireiškia visoje anksčiau apšvitintoje srityje

*Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)*

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (sunki odos ir gleivinės reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)

Toksinė epidermio nekrolizė (sunki odos reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)

Autoimuninis sutrikimas, dėl kurio atsiranda kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimai ir formuojasi pūslės

Odos uždegimas, kuriam būdingas skysčio prisipildžiusių pūslių susiformavimas

Odos trapumas, pūslelės ir erozijos, odos randai

Paraudimas, skausmas ir patinimas (daugiausia apatinių galūnių)

Odos uždegimas ir riebalų sankaupos po oda (pseudoceliulitas)

Odos uždegimas (dermatitas)

Oda tampa uždegiminė, niežtinti, raudona, įtrūkusi ir šiurkšti

Intensyviai niežtinčios dėmės

*Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)*

Cukrinio diabeto forma, kuri visų pirmiausia pasireiškia dėl inkstų patologijos

Inkstų veiklos sutrikimas, susijęs su inkstų epitelio ląstelių, formuojančių inkstų kanalėlius, žūtimi.

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ar sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardyto šalutinio poveikio.

Jeigu nerimaujate dėl kurio nors šalutinio poveikio, pasakykite apie tai gydytojui.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5.** **Kaip laikyti Pemetrexed Pfizer**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Infuzinis tirpalas. Įrodyta, kad paruošto vartoti pemetreksedo infuzinio tirpalo, laikomo 2 °C – 8 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas vartotojas, tačiau ilgiau negu 24 val. 2 °C –8 °C temperatūroje laikyti negalima.

Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistus būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu kietųjų dalelių yra, vartoti negalima.

Vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6.** **Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Pemetrexed Pfizer sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas. Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 25 mg pemetreksedo. Prieš skyrimą sveikatos priežiūros specialistas turi vaistą praskiesti.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 100 mg pemetreksedo.

Viename 20 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 500 mg pemetreksedo.

Viename 40 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos, atitinkančios 1000 mg pemetreksedo.

Pagalbinės medžiagos yra monotioglicerolis, natrio hidroksidas (pH koreguoti) ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Pemetrexed Pfizer sudėtyje yra natrio“.

**Pemetrexed Pfizer išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Pemetrexed Pfizer koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)  yra skaidrus bespalvis, gelsvas arba žaliai geltonas tirpalas, kuriame praktiškai nėra matomų dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml arba 1 000 mg/40 ml pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio druskos pavidalu).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

**Gamintojas**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgija

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

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**Pfizer, spol. s r.o.Tel: +420-283-004-111 | **HU**Pfizer Kft.Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**Pfizer ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

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

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

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Vartojimo, vaistinio preparato ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija**

1. Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.

2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Pfizer dozės ir kiek flakonų reikia. Kiekviename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.

3. Reikiamą tūrį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.

4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam, taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai. Pemetreksedas nedera

 su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato infuzinį ir Ringerio infuzinį tirpalą.

5. Prieš vartojimą parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.

6. Pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

***Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.*** Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.