

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra maždaug 11 mg natrio.

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename flakone yra maždaug 54 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

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

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

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

ALIMTA 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).

ALIMTA 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

ALIMTA galima vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinės chemoterapijos patirties.

ALIMTA derinant su cisplatina

Rekomenduojama ALIMTA 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).

ALIMTA monoterapija

Nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama ALIMTA 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 susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksedu gydomi pacientai turi papildomai vartoti vitaminų (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) $\geq 1\,500$ ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

Bendro bilirubino koncentracija turi būti $\leq 1,5$ 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 pradėdant 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 ALIMTA arba juo kartu su cisplatina.

1 lentelė. ALIMTA (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000 mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek ALIMTA, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm ³ , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75% ankstesnės dozės (tiek ALIMTA, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm ³ ir kraujavimas ^a , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50% ankstesnės dozės (tiek ALIMTA, 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 ALIMTA tol, kol jis taps silpnesnis arba toks pat, koks buvo prieš pradedant gydymą. Vartojimą reikia atnaujinti pagal nurodymus, pateiktus 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė. ALIMTA (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a, b}		
	ALIMTA dozė (mg/m²)	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 lignonėje (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)^b, išskyrus neurotoksinį poveikį

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

3 lentelė. ALIMTA (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	ALIMTA (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 ALIMTA 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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

ALIMTA netinka vartoti pediatriinės populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiaštelinis plaučių vėžys.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal Cockcroft ir Gault formulę arba filtracijos glomerulose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu 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).

Pacientai, 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

ALIMTA skirtas leisti į veną. ALIMTA 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 ALIMTA, bei vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiamos 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 išpėjimai 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 ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ 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., iširta 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 gydomi 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 eilės 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 eilėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje eilėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje eilėje 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 (ar) po jo.

Klinikinių tyrimų metu gydomi pemetreksedu, buvo nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, dažniausiai pacientams, kartu gydomiems ir kitais citotoksikais 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 pažeidą. 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 bent 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 sukulto pneumonito atvejų. Tokiems pacientams būtinas ypatingas dėmesys, o kitokiais jautrumą radioaktyviems 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

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 54 mg natrio, tai atitinka 2,7 % 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 dozės ($\geq 1,3$ 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 preparatų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai neslopina.

Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiu sergantiems ligoniams yra didesnė trombembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. 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 poliomiellito) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidą. Pemetreksedu gydomoms vaisingoms moterims būtina veiksminga kontracepcija gydymo pemetreksedu metu ir bent 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).

Žindymo laikotarpis

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

Vaisingumas

Dėl gydymo pemetreksedu sukulto nuolatinio nevaisingumo galimybes, vyrams reikia patarti, kad prieš gydymo pradžią jie kreiptųsi konsultacijos dėl spermos išsaugojimo.

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 duomenų 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'o-Johnson'o sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka 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 ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ 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* (ALIMTA, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (ALIMTA ir cisplatina, palyginti su GEMZAR ir cisplatina), *JMCH* (ALIMTA kartu su cisplatina, palyginti su cisplatina), *JMEN* ir *PARAMOUNT* (pemetreksedas kartu su geriausia palaikomąja priežiūra, palyginti su placebo kartu su geriausia palaikomąja priežiūra) ir stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinkas duomenimis

Organų sistemų klasės (<i>MedDRA</i>)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija ^a Faringitas	Sepsis ^b			Dermohipo dermatas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Leukopenija Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Febrilioji neutropenija Trombocitų kiekio sumažėjimas	Pancitopenija	Autoimuninė hemolizinė anemija		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas		Anafilaksinis šokas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidratacija				
Nervų sistemos sutrikimai		Skonio pojūčio sutrikimas Periferinė motorinė neuropatija Periferinė sensorinė neuropatija Galvos svaigimas	Smegenų kraujotakos sutrikimas Išeminis insultas Intrakranijinis kraujavimas			
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas Akių sausmė Ašarojimo sustiprėjimas Sausasis keratokonjunktyvitas Akių vokų edema Akies paviršiaus liga				

Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija	Angina Miokardo infarktas Vainikinių arterijų liga Supraventrikulinė aritmija			
Kraujagyslių sutrikimai			Periferinė išemija ^c			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija Intersticinis pneumonitas ^{b,d}			
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas Anoreksija Vėmimas Viduriavimas Pykinimas	Dispepsija Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujavimas iš virškinimo trakto Žarnyno perforacija Ezofagitas Kolitas ^e			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Alaninamino-transferazių suaktyvėjimas Aspartatamino-transferazių suaktyvėjimas		Hepatitis		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Odos pleiskanojimas	Hiperpigmentacija Niežėjimas Daugiaformė eritema Alopecija Dilgėlinė		Eritema	Pūslinė daugiaformė raudonė (<i>Stevens-Johnson sindromas</i>) ^b Toksinė epidermio nekrolizė ^b Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema ^f Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema Niežulys	

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirenso sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas ^e	Inkstų nepakankamumas Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas				Nefroginis necukrinis diabetas Inkstų kanalėlių nekrozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Skausmas Edema Krūtinės skausmas Gleivinių uždegimas				
Tyrimai		Gama-glutamiltansferazių suaktyvėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Radiacinis ezofagitas Radiacinis pneumonitas	Pasikartojimo fenomenas		

^a Kartu su neutropenija ir be jos.

^b Kai kurie atvejai mirtini.

^c Kartais sukėlus 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](#) 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 – folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

ALIMTA (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. Pemtreksedas patenka į ląstelę sumažėjus folatų pernašai ir membranos folatus prisijungiančių baltymų pernašos sistemos pagalba. Ląstelės viduje, veikiant fermentui folilpoliglutamato sintetazei, pemtreksedas greitai ir veiksmingai verčiamas poliglutamatu. Poliglutamatas lieka ląstelėje ir net smarkiau slopina TS ir GRAFT. Poliglutamacija – tai nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis naviko ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poliglutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse preparatas veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su ALIMTA, visuose pediatriinės populiacijos pogrupiuose nustatytais sąlygomis pagal suteiktas indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklu būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad ALIMTA 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 (išsivysinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau esančioje lentelėje.

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

	Vaistu gydyti atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
Veiksmingumo parametrai	ALIMTA ir cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	ALIMTA ir cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95 % PI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Logaritminio rango p reikšmė ^a	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Logaritminio rango p reikšmė ^a	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiais) (95 % PI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Logaritminio rango p reikšmė ^a	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis ^b (95 % PI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fišerio tikslioji p reikšmė ^a	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas.

^a p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

^b ALIMTA 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 sukelti simptomai – skausmas ir dispnėja gydant ALIMTA ir cisplatinos deriniu (n = 212) palengvėja labiau, nei gydant viena cisplatina (n = 218); skirtumas statistiškai reikšmingas. Skyrėsi ir plaučių funkcijos tyrimų rodmenys: ALIMTA ir cisplatinos derinio grupėje plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinėje – su laiku pablogėjo.

Duomenų apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien ALIMTA stinga. Tirtas tik ALIMTA 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 ALIMTA ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad ALIMTA vartojusių ligonių, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkialąstelinio 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 ALIMTA įjungta nebuvo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitoki, negu vyraujančios plokščiosios struktūros, vėžį naudingiau gydyti ALIMTA 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 ALIMTA saugumo skirtumo nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiros 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. ALIMTA ir docetakselio veiksmingumas gydant NSLPV – KGP grupėje

	ALIMTA	Docetakselis
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95 % medianos PI	(7 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RS	0,99	
▪ RS 95 % PI	(0,82 – 1,2)	
▪ Ne žemesnioji p reikšmė (RS)	0,226	
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiais)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RS (95 % PI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RS (95 % PI)	0,84 (0,1 – 0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atsako dažnis (%) (95 % PI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4

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

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas ALIMTA 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) nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad ALIMTA ir cisplatinos deriniu

gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmosios 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 (IPiP). Veiksmingumo IPiP 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 (LBP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: ALIMTA ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių LBP 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 = 25 – 31,4). LBP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

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

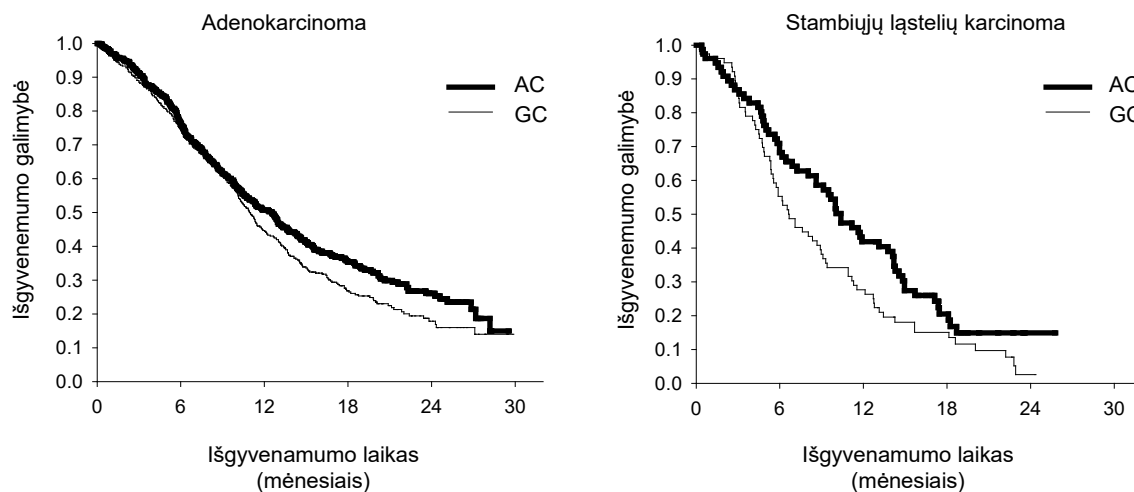
7 lentelė. ALIMTA ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmosios NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiškai pagal vėžio audinio struktūrą)

	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)					
KGP ir pogrūpiškai pagal vėžio struktūrą	ALIMTA + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina		Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas P reikšmė
KGP (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Kitoks (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 – 1,51)	0,05

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.

^a Statistikai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visiškai pasikliautinis RS intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 ($p < 0,001$)

Kaplan Meier bendro išgyvenamumo priklausomai nuo vėžio audinio struktūros diagramos



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

ALIMTA 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, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lyginamas palaikomojo gydymo ALIMTA kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) ($n = 441$) arba placebo kartu su BSC ($n = 222$) veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliu progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems liga po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu neprogresavo. Pirmaeilė dviguba terapija, įjungianti ALIMTA, netaikyta. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG 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 ALIMTA ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo ALIMTA 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 ALIMTA gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo ($n = 581$, 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 ALIMTA gydytiems pacientams buvo 13,4 mėn., gydytiems placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79; 95% PI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

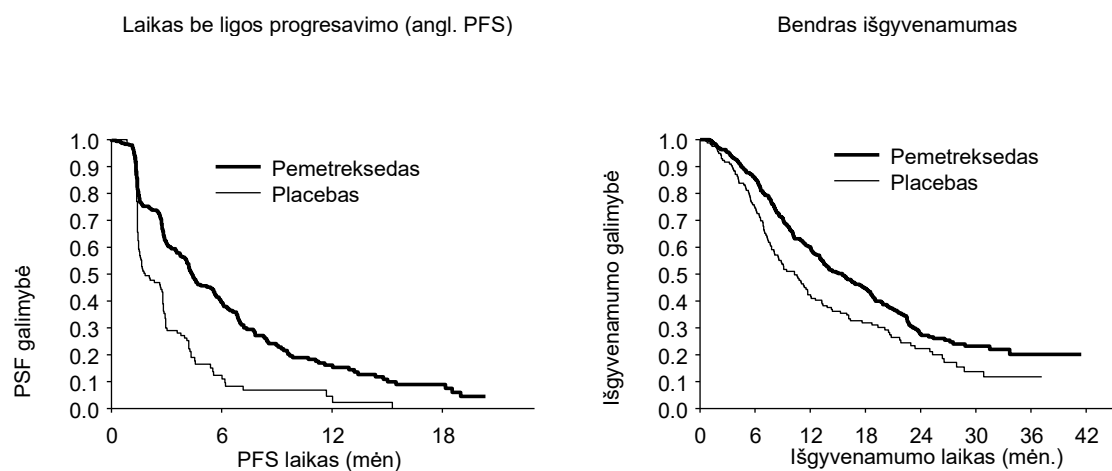
Neprieštaraujant kitiems ALIMTA tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams ($n = 430$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant ALIMTA, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4 mėn., gydant placebo – 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 ($n = 481$) ALIMTA gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 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 ALIMTA, buvo 18,6 mėn., gydant placebo – 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 ALIMTA būtų pranašesnis už gydymą placebo.

Pogrūpių pagal histologinių tyrimų duomenis pacientams kliniškai reikšmingo ALIMTA saugumo skirtumo nebuvo.

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



PARAMOUNT

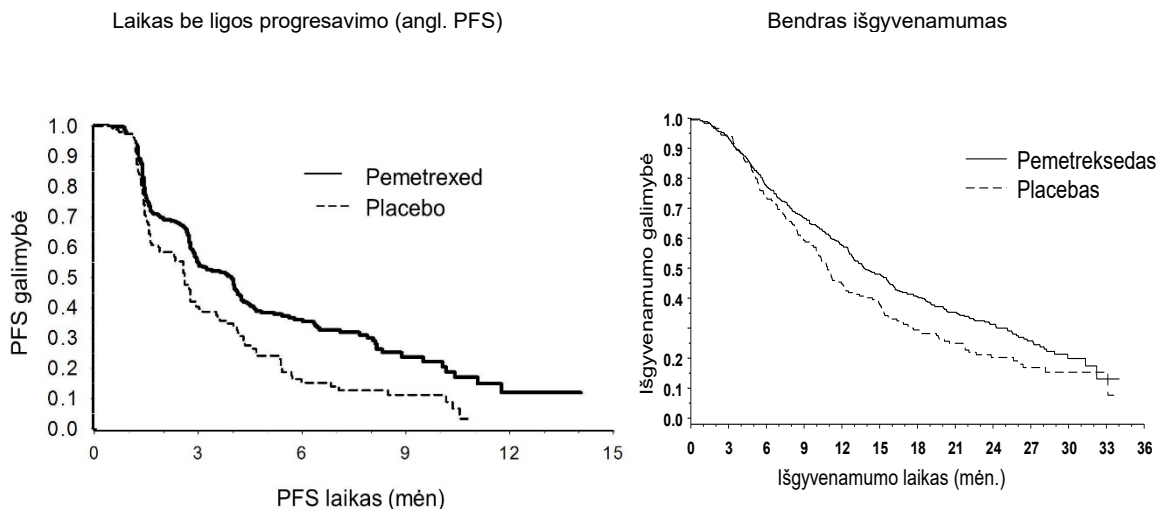
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu testinio gydymo ALIMTA kartu su BSC ($n = 359$) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC ($n = 180$) pacientams, sergantiems lokaliai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

Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą ALIMTA grupėje, palyginti su placebo grupe ($n = 472$, nepriklausomai nuo

populiacijos, kurios duomenys buvo peržiūrėti; mediana – atitinkamai 3,9 mėnesio ir 2,6 mėnesio) (santykinė rizika = 0,64, 95% PI = 0,51-0,81, $p = 0,0002$). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo pateiktus laikotarpio iki ligos progresavimo duomenis. Pradedant vertinimą nuo ALIMTA vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrėjo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio ALIMTA grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59 95% PI = 0,47-0,74).

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

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



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) palaikomojo gydymo ALIMTA 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 silpnai metabolizuojamas kepenyse. 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
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas yra nesuderinamas su skiedikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Ištirpintas vaistinis preparatas ir infuzinis tirpalas

Pagal nurodymus ištirpintame ALIMTA vaistiniame preparate ir infuziniame jo tirpale nėra antimikrobinų konservantų. Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas, laikomas šaldytuve 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°C –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.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Guminiu kamščiu užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 100 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Guminiu kamščiu užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 500 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios ALIMTA dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. ALIMTA 100 mg
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.

ALIMTA 500 mg

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.

Flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto 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 maišeliai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
7. Pemetreksedo tirpalai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. 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 mėvėti 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2004 m. rugsėjo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. rugsėjo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRUOTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas 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 numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), 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

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

Miltelius ištirpinus (žr. pakuotės lapelį), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
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 SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/290/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****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

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

Miltelius ištirpinus (žr. pakuotės lapelį), kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
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 SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/290/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****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**

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Ištirpinto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

ALIMTA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
pemetreksedas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ALIMTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ALIMTA
3. Kaip vartoti ALIMTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ALIMTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ALIMTA ir kam jis vartojamas

ALIMTA yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

ALIMTA 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.

ALIMTA kartu su cisplatina vartojamas ir pradiniam išplitusio plaučių vėžio gydymui.

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant ALIMTA

ALIMTA vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti ALIMTA.

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

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imama kraujo inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti ALIMTA. 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 ALIMTA galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija..

Jeigu Jūs neseniai skiepytas, pasakykite apie tai gydytojui, nes pavartojus ALIMTA, 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 ALIMTA 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 ALIMTA

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., ibuprofeną). NVNU poveikio trukmė skiriasi. Atsižvelgdamas į numatytą ALIMTA vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokią 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, **pasakykite apie tai gydytojui**. Nėštumo metu ALIMTA vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo ALIMTA metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Žindymo laikotarpis

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, pasakykite apie tai gydytojui. Gydymo ALIMTA metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

ALIMTA sudėtyje yra natrio.

ALIMTA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

ALIMTA 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.

3. Kaip vartoti ALIMTA

ALIMTA 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 ALIMTA miltelius ištirpins natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale.

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

ALIMTA vartojimas kartu su cisplatina.

Gydytojas arba klinikinis provizorius paruos pagal kūno svorį ir ūgį apskaičiuotą vaisto dozę. Cisplatina taip pat infuzuojama į veną, praėjus maždaug 30 minučių po ALIMTA 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 ALIMTA infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Kortikosteroidai vartojami tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukeltų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

Vitaminų papildai. Gydytojas paskirs Jums gydymo ALIMTA 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 ALIMTA dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės ALIMTA dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) per savaitę prieš ALIMTA dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 ALIMTA gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukeltas 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 vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiujate arba susirgote infekcine liga (atitinkamai, dažnas ar labai dažnas poveikis): temperatūra – 38°C 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 karščiujate (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 pradodate 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).

Galimas šalutinis ALIMTA poveikis

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 nekrozė (sunki odos reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)
Autoimuninis sutrikimas, dėl kurio atsiranda kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimai ir formuojasi pūslelės
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](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ALIMTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas vaistas ir paruoštas infuzinis tirpalas: vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas tinkamai, ištirpinto pemetreksedo ir jo infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės nekinta 24 valandas šaldytuve.

Šis vaistas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, nesuvartotą tirpalą būtina sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ALIMTA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

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

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

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

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

ALIMTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Nyderlandai

Gamintojas

Lilly France S.A.S.

rue du Colonel Lilly

F-67640, Fegersheim

Prancūzija

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A. /N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 6 7364000

Šis pakuotēs lapelis paskutini kartā peržiūrētas

Išsami informācija apie šī vaistā pateikama Eiropas vaistū agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu bei jo atliekų tvarkymo instrukcija

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios ALIMTA dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. ALIMTA 100 mg
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.
ALIMTA 500 mg
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.

Flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Nuo spalvos vaistinio preparato kokybė nepriklauso. Paruošto 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 maišeliai. Pemetreksedas yra nesuderinamas su skiedikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
7. Pemetreksedo tirpalai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. 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.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą pemetreksedo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus pemetreksedo farmakokinetikos duomenis ir į tai, kad *in vitro* tyrimai parodė, jog pemetreksedas yra aktyviai išskiriamas 3-čiojo organinių anijonų pernešėjo (angl. *organic anion transporter 3, OAT3*), bei į protonų siurblio inhibitorių pusinės didžiausios slopinamosios koncentracijos (angl. *half-maximal inhibitory concentration, IC₅₀*) rodmenis, *PRAC* nuomone yra bent jau pagrįsta protonų siurblio inhibitorių ir pemetreksedo sąveikos galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pemetreksedo, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl pemetreksedo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra pemetreksedo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.