

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Armisarte 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename 20 ml koncentrato flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename 34 ml koncentrato flakone yra 850 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename 40 ml koncentrato flakone yra 1000 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis, šviesiai gelsvas ar gelsvai žalsvas tirpalas.

Tirpalo pH yra nuo 7,0 iki 8,8.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

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

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

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

Pemetreksedas 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).

Pemetreksedas 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

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

Pemetreksedas derinant su cisplatina

Rekomenduojama pemetreksedo dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus (KP). Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Rekomenduojama 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).

Pemetreksedo monoterapija

Nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama pemetreksedo 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 pemetreksedu arba juo kartu su cisplatiną.

1 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius $\geq 50\,000$ mm ³	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius $< 50\,000$ mm ³ , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius $< 50\,000$ mm ³ ir kraujavimas ^a , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50% ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)

^a Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą $\geq$ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

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

2 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a, b}		
	Pemetreksedo 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 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)

^b išskyrus neurotoksinį poveikį

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

3 lentelė. Pemetreksedo (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetreksedo (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 pemetreksedu 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 lyginant su jaunesniais nei 65 metų amžiaus pacientais. Dozės mažinti daugiau, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikia.

Vaikų populiacija

Pemetreksedas netinka vartoti pediatriinės populiacijos pacientams, kuriems yra piktybinė pleuros mezotelioma ir nesmulkiąstelinis plaučių vėžys.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pagal Cockcroft ir Gault formulę arba filtracijos glomeruluose 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 stings, 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

Armisarte skirtas leisti į veną. Jį 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 pemetreksedo 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 karštiligės 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 ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusių ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

Kai prieš chemoterapiją buvo vartota folio rūgštis 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 rūgštis 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 vaistinių preparatų 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 nevysiškai ištirtas. II fazės pemetreksedo tyrimo, kuriame dalyvavo 31 solidiniu naviku sergantis pacientas su stabilium 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. Vadinas, pacientus reikia tinkamai gydyti nuo vėmimo ir skirti daug skysčių prieš minėtų vaistinių preparatų vartojimą ir (ar) 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 citotoksinais 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 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.

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 darančias veikliąsias medžiagas (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 vaistinių preparatų 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 veikliųjų medžiagų, 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 poliomielito) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos 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).

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pemetreksedas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. 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, mukozytu 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* (pemetreksedas, plg. su docetakseliu), *JMBD* (pemetreksedas ir cisplatina, plg. su gemcitabinu ir cisplatina), *JMCH* (pemetreksedas kartu su cisplatina, plg. 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 dermitas	
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		Hepatitas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Odos pleiskanojimas	Hiperpigmentacija Niežėjimas Daugiaformė eritema Alopecija Dilgėlinė		Eritema	Pūslinė daugiaformė raudonė (Stevens-Johnson sindromas) ^b Toksinė epidermio nekrolizė ^b Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermio nekrolizė Eriteminė edema ^f Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirens sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas ^e	Inkstų nepakankamumas Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas				Nefrogeninis necukrinis diabetas Inkstų kanalėlių nekrozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Skausmas Edema Krūtinės skausmas Gleivinių uždegimas				

Tyrimai		Gama-glutamyltransferazių 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 sukėlusį galūnės nekrozę.

^d Su kvėpavimo nepakankamumu.

^e Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

^f Daugiausia apatinių galūnių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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.

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 sumažėjęs 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 veiklioji medžiaga veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti pemetreksedo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai aklų būdu atliktas 3 fazės tyrimas EMPHACIS rodo, kad pemetreksedu 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 (išsiskyręs papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau 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 cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetreksedas 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*	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*	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 *	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis** (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*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

** 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 sukeliama 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 stanga. 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 nesmulkiašteliniu 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 pemetreksedas įjungtas 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 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 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) nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo 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 (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 =

25 – 31,4). LBLP 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).

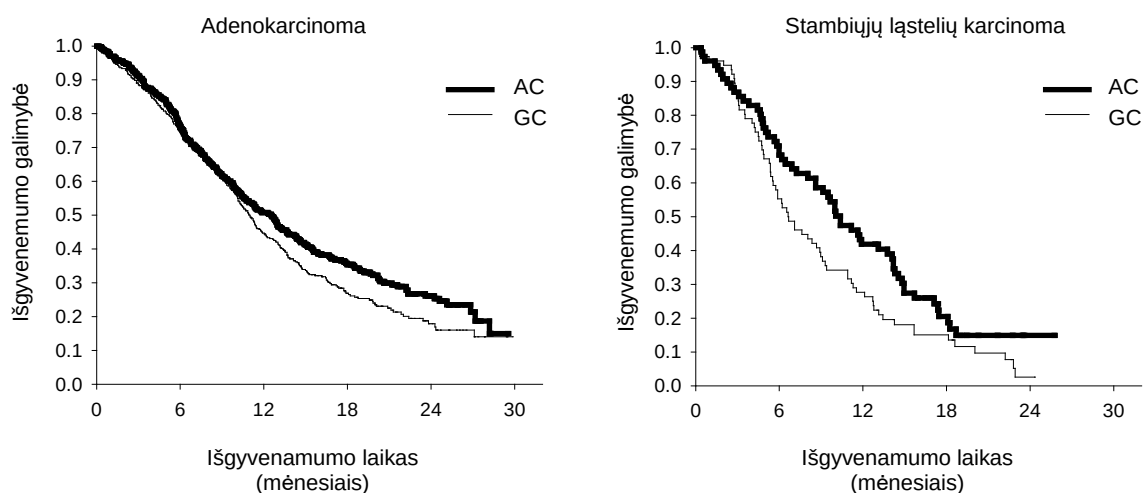
7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)

	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)					
KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Pemetreksedas + 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 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, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lyginamas palaikomojo gydymo pemetreksedu 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 pemetreksedą, 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 pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai. ≥ 6 gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3 %), ≥ 10 ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4 %).

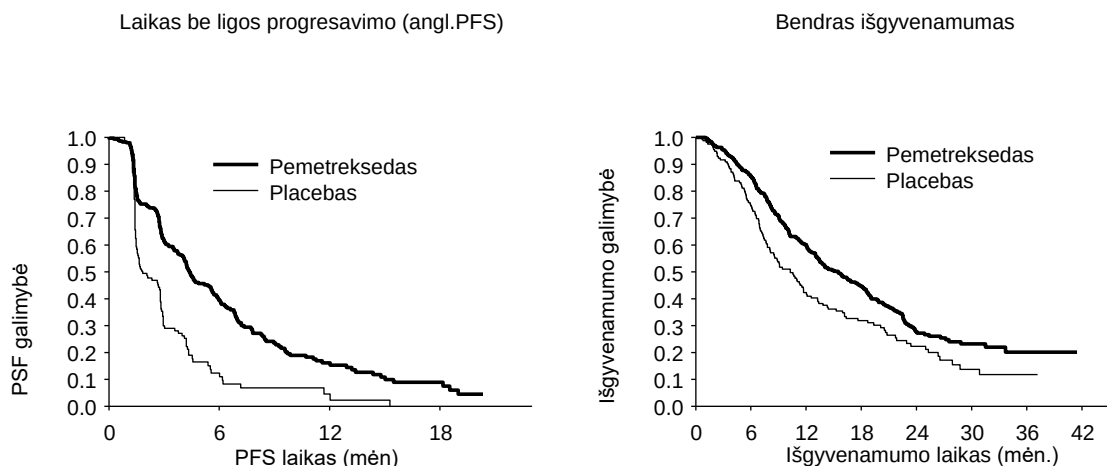
Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo ($n = 581$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4 mėn. ir 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 pemetreksedu 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 pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokiau, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams ($n = 430$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, 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 tokiau, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų ($n = 481$) pemetreksedu 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 tokiau, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydant pemetreksedu, 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 pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

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

JMEN. Pemetreksedo, 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

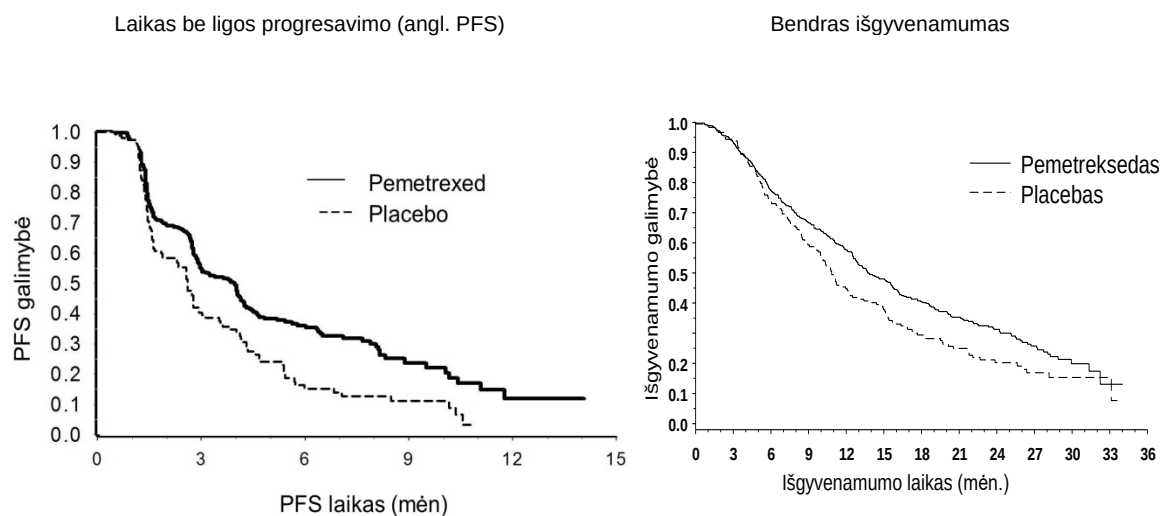
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) NSLPV, kitokios nei vyraujanti plokščiųjų ląstelių histologijos, kuriems liga neprogresavo po 4 pirmaeilės dvigubos terapijos 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 placebo. 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. Palaikomas 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 pirmaeilio (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1 %) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedu ciklų.

Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistškai reikšmingą laikotarpio iki ligos progresavimo pagerėjimą pemetreksedo 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 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 plus cisplatina (4 gydymo ciklai), gydymas pemetreksedu, 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 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 du 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., placebo 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 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 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 jungiasi 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

Trometamolis (pH koreguoti)
Citrinų rūgštis
Metioninas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

Armisarte sudėtyje yra pagalbinės medžiagos trometamolio. Trometamolis nesuderinamas su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą.

Pavartojus Armisarte reikia praplauti intraveninę sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

18 mėnesių.

Tinkamumo laikas pirmą kartą atidarius talpyklę

4 ml flakonas (100 mg/4 ml)

Paruošus vartoti, cheminis ir fizinis stabilumas išliko 7 paras laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) ir 40 ml (1 000 mg/40 ml) flakonai

Paruošus vartoti, cheminis ir fizinis stabilumas išliko 14 parų laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

Guminį flakono kamštį pradurti ir turinį išsiurbti galima ne daugiau kaip du kartus.

Praskiestas tirpalas

Pemetreksedo infuzinis tirpalas, praskiestas 5 % gliukozės ir 0,9 % natrio chlorido tirpalu, išliko chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas kambario temperatūroje ir 7 paras šaldytuve.

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 °C - 8 °C temperatūroje paprastai laikyti negalima, nebent atidarymas / skiedimas atlikti taikant kontroliuojamą validuotą aseptinių sąlygų metodą.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C - 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonai, bromobutilo gumos kamštis ir metalo (aliuminio) dangtelis su polipropileno diskeliu. Tiekiami flakonai su apsaugine plastiko folija ar be jos.

Pakuočių dydžiai

1 x 4 ml flakonas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml flakonas (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml flakonas (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml flakonas (1000 mg/40 ml)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Pemetreksdą infuzijai į veną praskiesti aseptinėmis sąlygomis.
2. Apskaičiuoti, kokios Armisarte dozės ir kiek flakonų reikia.
3. Armisarte reikia skiesti tik 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido be konservantų tirpalu. Reikiamas pemetreksedo koncentrato tūris turi būti praskiedžiamas iki 100 ml su 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu ir suleistas į veną kaip intraveninė infuzija per 10 minučių.
4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
5. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
6. Guminių flakono kamštį pradurti ir turinį išsiurbti galima ne daugiau kaip du kartus. Flakone likusį nesuvartotą vaistinį preparatą, kurio tinkamumo laikas baigėsi, 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 papuola 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 13 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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatija

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italija

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (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.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Nereikia.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis>**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Armisarte 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pemetrexedum

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

Kiekviena koncentrato ml yra 25 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviena 4 ml flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).
Kiekviena 20 ml flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).
Kiekviena 34 ml flakone yra 850 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).
Kiekviena 40 ml flakone yra 1000 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Trometamolis, citrinos rūgštis, metioninas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

4 ml flakonas
20 ml flakonas
34 ml flakonas
40 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Skiesti 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

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

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1063/001 4 ml flakonas

EU/1/15/1063/002 20 ml flakonas

EU/1/15/1063/004 34 ml flakonas

EU/1/15/1063/003 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

Armisarte 25 mg/ml sterilus koncentratas
pemetrexedum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/4 ml

6. KITA

Citotoksinis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Armisarte 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pemetrexedum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

Citotoksinis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Armisarte 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui pemetreksedas (pemetrexedum)

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 vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Armisarte ir kam jis vartojamas

Armisarte yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos pemetreksedo. Pemetreksedas priklauso vaistų grupei, kurie žinomi kaip folio rūgšties analogai ir sutrikdo svarbiausius ląstelių dalijimosi procesus.

Armisarte 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.

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

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Armisarte

Armisarte vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba ligoninės vaistininku, prieš pradėdami vartoti Armisarte.

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

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

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

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, įskaitant 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 Armisarte 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.

Kaip ir kitų chemoterapijai skirtų vaistų Armisarte nerekomenduojama naudoti kartu su gyvomis susilpnintomis vakcinomis. Kiek įmanoma, reikia naudoti neaktyvias vakcinas.

Nėštumas

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

Žindymo laikotarpis

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

Vaisingumas

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Armisarte

Armisarte 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 Armisarte sumaišys su 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu.

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

Armisarte 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 Armisarte 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 Armisarte 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 Armisarte 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 Armisarte dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Armisarte dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) per savaitę prieš Armisarte dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Armisarte gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukeltas toksinis poveikis.

Gydymo metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Tam reguliariai atliks kraujo tyrimus, taip pat Jūsų kepenų ir inkstų funkcijos tyrimus. Priklausomai nuo tyrimo rezultatų gali būti pakeista dozė ar gydymas atidėtas.

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.

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiuojate 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 karščiuojate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslelumas (Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į gydytoją;
- jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradedate dusti arba esate išblyškę (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).

Kitas galimas šalutinis Armisarte 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 (sunkiškimas), 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 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.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. 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 Armisarte

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neatidarytas flakonas

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidarius flakoną

4 ml flakonas (100 mg/4 ml)

Paruošus vartoti, cheminis ir fizinis stabilumas išliko 7 paras laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) ir 40 ml (1 000 mg/40 ml) flakonai

Paruošus vartoti, cheminis ir fizinis stabilumas išliko 14 parų laikant 2 °C-8 °C temperatūroje.

Infuzinis tirpalas

Pemetreksedo infuzinis tirpalas išliko chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas kambario temperatūroje ir 7 paras šaldytuve.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą 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 paprastai laikyti negalima, nebent atidarymas / skiedimas atlikti taikant kontroliuojų validuotą aseptinių sąlygų metodą.

Armisarte negalima vartoti, jei tirpale pastebimos dalelės.

Flakone likusį nesuvartotą koncentratą, kurio tinkamumo laikas baigėsi, būtina sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Armisarte sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas. Kiekviename tirpalo mililitre yra 25 mg pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename flakone 4 ml koncentrato yra 100 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename flakone 20 ml koncentrato yra 500 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename flakone 34 ml koncentrato yra 850 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Kiekviename flakone 40 ml koncentrato yra 1000 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo diacido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra trometamolis (pH koreguoti), citrinos rūgštis, metioninas ir injekcinis vanduo.

Armisarte išvaizda ir kiekis pakuotėje

Armisarte koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus, bespalvis, šviesiai gelsvas ar gelsvai žalsvas tirpalas.

Tiekiamas bespalvio stiklo flakonuose, su gumos kamščiu ir metalo (aliuminio) dangteliu su polipropileno diskeliu. Tiekiami flakonai su apsaugine plastiko folija ar be jos.

Vienoje Armisarte pakuotėje yra vienas flakonas.

Pakuotės dydžiai

1 x 4 ml flakonas (100 mg/4 ml)
1 x 20 ml flakonas (500 mg/20 ml)
1 x 34 ml flakonas (850 mg/34 ml)
1 x 40 ml flakonas (1000 mg/40 ml)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

Gamintojas

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatija

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italija

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumunija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams arba sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu bei jo atliekų tvarkymo instrukcija

1. Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Armisarte dozės ir kiek flakonų reikia.
3. Armisarte turi būti skiedžiamas tik 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido be konservantų tirpalu. Reikiamas pemetreksedo koncentrato tūris turi būti praskiedžiamas iki 100 ml su 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu ir suleistas į veną kaip intraveninė infuzija per 10 minučių.
4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.

Armisarte sudėtyje yra pagalbinės medžiagos trometamolio. Trometamolis nedera su cisplatina, nes sukelia cisplatinos suirimą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Pavartojus Armisarte reikia praplauti intraveninę sistemą.

5. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
6. Guminių flakono kamštį pradurti ir turinį išsiurbti galima ne daugiau kaip du kartus. Flakone likusį nesuvartotą vaistinį preparatą, kurio tinkamumo laikas baigėsi, 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 papuola 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.

Praskiestas tirpalas

Pemetreksedo infuzinis tirpalas išliko chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas kambario temperatūroje ir 7 paras šaldytuve. Mikrobiologiniu požiūriu, 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 paprastai laikyti negalima, nebent buvo skiedžiama kontroliuojamomis validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

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.