

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 25 mg pemetreksedo.

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

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

Viename 34 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 850 mg pemetreksedo.

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas  
Kiekviename ml tirpalo yra 8,4 mg (0,4 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas.

pH nuo 7,0 iki 8,5

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Piktybinė pleuros mezotelioma

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

#### Nesmulkiaūstelėnis plaučių vėžys

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

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

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

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

### Dozavimas

#### *Pemetrexed Accord derinant su cisplatina*

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

#### *Pemetrexed Accord monoterapija*

Nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Accord dozė yra 500 mg/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B<sub>12</sub> dozes galima švirkšti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

#### *Stebėjimas*

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kieki, 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/mm<sup>3</sup>, trombocitų  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>. Kreatinino klirensas turi būti  $\geq 45$  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  $\leq 3$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas  $\leq 5$  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 Pemetrexed Accord arba juo kartu su cisplatina.

<b>1 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais</b>	
Mažiausias ANS < 500 mm <sup>3</sup> ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000 mm <sup>3</sup>	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm <sup>3</sup> , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm <sup>3</sup> ir kraujavimas <sup>a</sup> , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)

<sup>a</sup> Šie kriterijai atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

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

<b>2 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Accord dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>
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

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)<sup>b</sup>, išskyrus neurotoksinį poveikį

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

<b>3 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais</b>		
<b>BTK<sup>a</sup> laipsnis</b>	<b>Pemetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>	<b>Cisplatinos (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>
0–1	100 % ankstesnės dozės	100 % ankstesnės dozės
2	100 % ankstesnės dozės	50 % ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

Gydymą Pemetrexed Accord 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.

Specialiosios pacientų populiacijos

*Senyvi pacientai.*

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

*Vaikų populiacija*

Pemetrexed Accord 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 glomeruluose greičio matavimus Tc99m-DPTA klirensu serume metodu).

Pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 45$  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

Pemetrexed Accord skirtas leisti į veną. Jis turi būti infuzuojamas į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Accord, nurodytos 6.6 skyriuje.

Nurodymai, kaip praskiesti Pemetrexed Accord prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

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

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

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>. 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 rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub>, toksinis poveikis buvo silpnesnis ir sumažėjo 3 arba 4 laipsnio hematologinio ir nehematologinio toksiškumo atveju (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 B<sub>12</sub>, 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 nesteroidinius vaistus 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 pradėdami 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 reiškinų išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ektmės 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 ektmėje, rezultatai rodo, kad šiems pacientams pagal dozę normalizuota pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas, palyginti su pacientų, kurių trečioje ektmėje skysčio sankaupos nėra, nesiskiria. Taigi trečioje ektmėje susikaupusio skysčio drenavimas prieš pradėdami 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 citotoksiais preparatais. Dauguma pacientų, kuriems šie sutrikimai pasireiškė, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdami 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 pažeidimą. 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.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra 304 mg natrio, tai atitinka 15,2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos.

Didžiausia rekomenduojama šio vaistinio preparato paros dozė atitinka 45 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos.

Vertinama, kad Pemetrexed Accord sudėtyje yra didelis natrio kiekis. Būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

### **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 nefrotoksiinį poveikį darantį vaistinį preparatą (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 su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas  $\geq 80$  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  $\geq 80$  ml/min.), didesnes NVNU dozes ar acetilsalicilo rūgšties 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 rūgšties ( $> 1,3$  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 vaistų, metabolizuojamų CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP1A2, metabolinio klirensu kliniškai reikšmingai neslopina.

#### Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiui sergantiems ligoniams yra didesnė trombombolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama ligonį gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), 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**

##### Vaisingoms moterims/Kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. 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 su motinos pienu, todėl negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui galimybės. Pemetreksedą vartojančios moterys turi nutraukti žindymą (žr. 4.3 skyrių).

##### Vaisingumas

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

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

Pemetrexed Accord gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus 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, 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 Stivenso-Džonsono sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

4-ojoje lentelėje išvardyti vartojant vaistinį preparatą pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, kurie buvo susiję su pemetreksedo vartojimu monoterapijai arba kartu su cisplatinu 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



≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į priežastinį ryšį, remiantis pagrindžiamųjų registracijos tyrimų *JMEI* (pemetreksedas, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (pemetreksedas ir cisplatina, palyginti su GEMZAR ir cisplatina), *JMCH* (pemetreksedas 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 <sup>a</sup> Faringitas	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohipodermitas	
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		Dehidracija				
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 <sup>c</sup>			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija Intersticinis pneumonitas <sup>b,d</sup>			
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 <sup>e</sup>			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Alaninamino-transferazių suaktyvėjimas Aspartataminotransferazių 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> ) <sup>b</sup> Toksinė epidermio nekrolizė <sup>b</sup> Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema <sup>f</sup> Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirens sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas <sup>e</sup>	Inkstų nepakankamumas				Nefroginis necukrinis diabetas

		Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas				Inkstų kanalėlių nekrozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Skausmas Edema Krūtinės skausmas Gleivinių uždegimas				
Tyrimai		Gama-glutamiltransferazių suaktyvėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Radiacinis ezofagitas Radiacinis pneumonitas	Pasikartojimo fenomenas		

<sup>a</sup> Kartu su neutropenija ir be jos.

<sup>b</sup> Kai kurie atvejai mirtini.

<sup>c</sup> Kartais sukėlusį galūnės nekrozę.

<sup>d</sup> Su kvėpavimo nepakankamumu.

<sup>e</sup> Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

<sup>f</sup> 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 kieki, 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 – antinavikiniai vaistiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų *de novo* biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę 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 preparatas veikia ilgiau.

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

### Klinikinis veiksmingumas

#### *Mezotelioma*

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai koduotu 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 toksiinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub>. 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 rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub> per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau esančioje lentelėje.

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

Veiksmingumo parametrai	Vaistų gydyti atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis <sup>**b</sup> (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 <sup>*a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

\*<sup>a</sup> p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

\*\*b Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir ištiesai 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 cisplatiną (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/m<sup>2</sup> dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

#### *Antraeilė NSLPV terapija*

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių ligonių, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP]; n = 283), o vartojusių docetakselį – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedo įjungta nebuvo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitoki, 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**

	<b>Pemetreksedas</b>	<b>Docetakselis</b>
<b>Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)</b>	(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	
<b>Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RS (95 % PI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Laikas, per kurį gydymas tapo ne veiksmingas (mėnesiai)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RS (95 % PI)	0,84 (0,1 – 0,997)	
<b>Atsakas (n – buvo atsakas)</b>	(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

Daugiacentrių 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) nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas RS: 0,94; 95 % PI = 0,84 – 1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų ši 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).

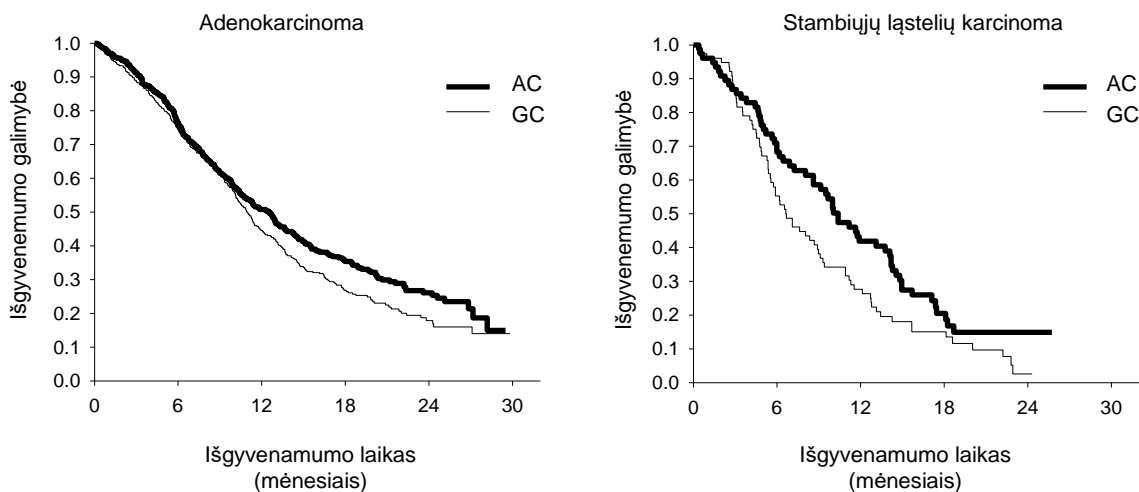
**7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)**

	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas P reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (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.

<sup>a</sup> 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) nesmulkiąsteliniais 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.  $\geq 6$  gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3 %),  $\geq 10$  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;  $p = 0,01192$ ).

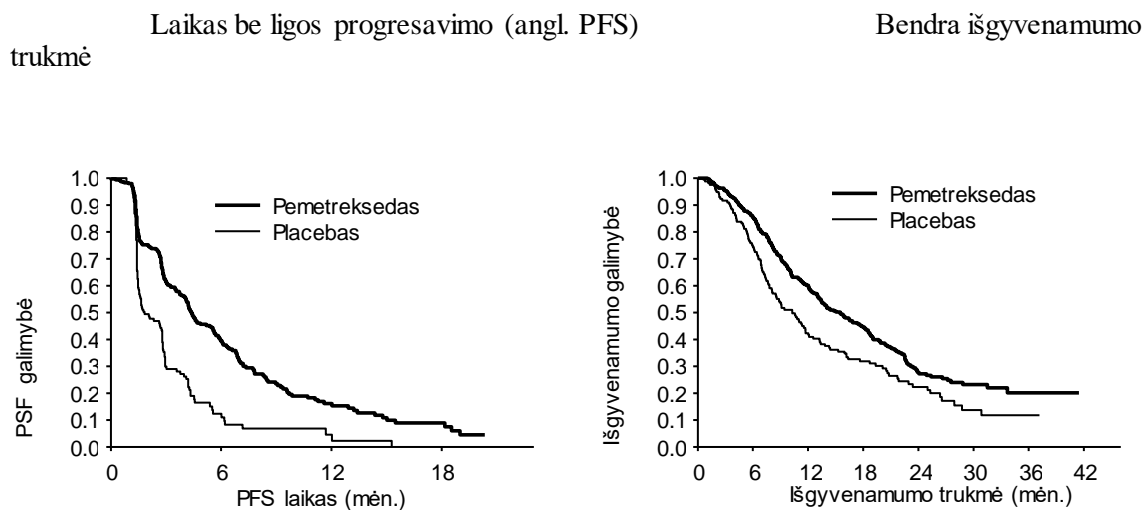
Neprieštaraujant kitiems pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu stebėtas veiksmingumo skirtumas, atsižvelgiant į NSLPV histologiją. NSLPV, tačiau ne tokie, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams ( $n = 430$ , nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksedu, 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 tokiu, 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 tokiu, 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. Pemetreksedu, 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**

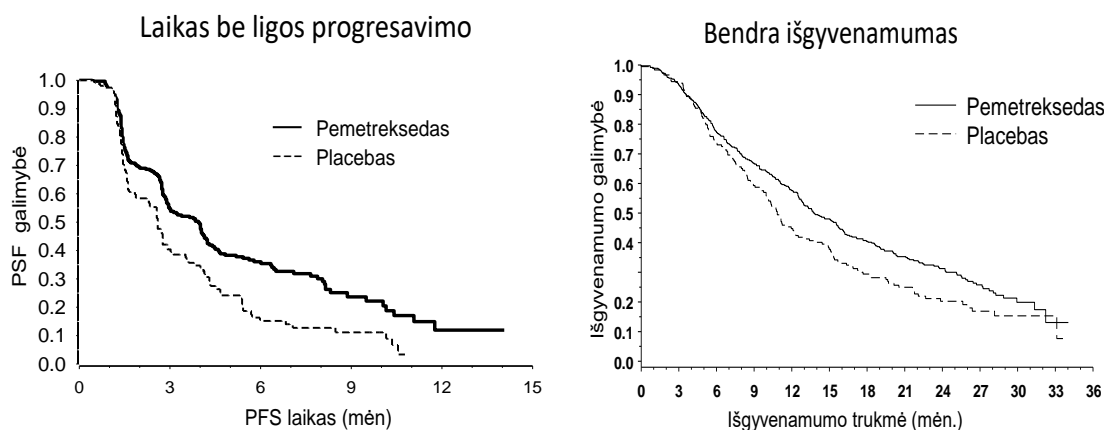
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC ( $n = 359$ ) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC ( $n = 180$ ) pacientams, sergantiems 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  $\geq 6$  palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedu ciklų.



Tyrimas pasiekė svarbiausią vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai 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 pemetreksedo 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, EKG 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 plus 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/m<sup>2</sup> vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m<sup>2</sup>. 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 B<sub>12</sub> 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

Citrinų rūgštis (E330)

L-metioninas

Monotioglicerolis

Natrio hidroksidas (E524) (pH korekcijai)

Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH korekcijai)

Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

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

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

30 mėnesių.

Praskiestas tirpalas

Paruoštas infuzinis pemetreksedo tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 72 valandas, jei laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau normaliai ilgiau negu 24 val. 2 °C –8°C temperatūroje laikyti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai vaistinis preparatas skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo lieto skaidraus stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu karališkai mėlynos spalvos dangteliu, kuriame yra 4 ml koncentrato.

I tipo skaidraus lieto stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu violetiniu dangteliu, kuriame yra 20 ml koncentrato.

I tipo skaidraus lieto stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu oranžiniu dangteliu, kuriame yra 34 ml koncentrato.

I tipo skaidraus lieto stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu raudonu dangteliu, kuriame yra 40 ml koncentrato.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Aseptinėmis sąlygomis praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Accord dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Reikiamą kiekį pemetreksedo reikia skiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.
5. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
6. 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.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,  
Ispanija

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

EU/1/15/1071/004

EU/1/15/1071/005

EU/1/15/1071/006

EU/1/15/1071/007

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

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Viename flakone su milteliais yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

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

Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Viename flakone su milteliais yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename flakone yra maždaug 54 mg natrio.

Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Viename flakone su milteliais yra 1000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename flakone yra maždaug 108 mg natrio.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti, šviesiai geltoni arba žalsvai geltoni liofilizuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Pemetrexed Accord vienas skirtas palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiajų plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, gydymui

pacientams, kurių liga tuojau pat po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos preparatas, neprogresuoja (žr. 5.1 skyrių).

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

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

### Dozavimas

#### *Pemetrexed Accord derinant su cisplatiną*

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

*Pemetrexed Accord monoterapija* Nesmulkiaūsteliniam plaučių vėžiui (NSPV) gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos rekomenduojama Pemetrexed Accord dozė yra 500 mg/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub> (1 000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B<sub>12</sub> dozes galima švirkšti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

#### *Stebėjimas*

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo lūstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo lūstelių 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)  $\geq 1\,500$  lūstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų  $\geq 100\,000$  lūstelių/mm<sup>3</sup>.

Kreatinino klirensas turi būti  $\geq 45$  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  $\leq 3$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės, AST ir ALT aktyvumas  $\leq 5$  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 lūstelių skaičių ar ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą stipriausią nehematologinį toksiškumą. Gydymą galima atidėti, kol būklė atsigauna. Būklei atsigavus, pacientą reikia gydyti pagal nurodymus, pateiktus 1-

-ojoje, 2-ojoje ir 3-ojoje lentelėse, kurie tinka gydant vien Pemetrexed Accord arba juo kartu su cisplatinu.

<b>1 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais</b>	
Mažiausias ANS < 500 mm <sup>3</sup> ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50 000 mm <sup>3</sup>	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm <sup>3</sup> , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50 000 mm <sup>3</sup> ir kraujavimas <sup>a</sup> , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50% ankstesnės dozės (tiek Pemetrexed Accord, tiek cisplatinos)

<sup>a</sup> Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

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

<b>2 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Accord dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>
Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą	75 % ankstesnės dozės	75 % ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti lignoninėje (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

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)<sup>b</sup>, išskyrus neurotoksinį poveikį

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

<b>3 lentelė. Pemetrexed Accord (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais</b>		
<b>BTK<sup>a</sup> laipsnis</b>	<b>Pemetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>	<b>Cisplatinos (mg/m<sup>2</sup>) dozė</b>
0–1	100 % ankstesnės dozės	100 % ankstesnės dozės
2	100 % ankstesnės dozės	50 % ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)

Gydymą Pemetrexed Accord 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.

Specialiosios pacientų populiacijos

#### *Senyvi pacientai.*

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

#### *Vaikų populiacija*

Pemetrexed Accord 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  $\geq 45$  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

Pemetrexed Accord skirtas intraveniniam naudojimui. Pemetrexed Accord turi būti infuzuojamas į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš paruošiant ar skiriant Pemetrexed Accord, nurodytos 6.6 skyriuje.

Nurodymai, kaip ištirpinti ir praskiesti Pemetrexed Accord prieš jį skiriant, pateikti 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  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>. 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 rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>, 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 nesteroidinius vaistinius preparatus 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 pradėdant 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 reiškinų išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

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

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 pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių lignonų 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 spermų saugojimo spermų banke.

Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija 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

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. iš esmės jis yra be natrio.

Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaistinio preparato flakone yra 54 mg natrio. Tai atitinka 2,7% didžiausios PSO rekomenduojamos 2 g natrio paros normos suaugusiesiems.

Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Šio vaistinio preparato flakone yra 108 mg natrio. Tai atitinka 5,4% didžiausios PSO rekomenduojamos 2 g natrio paros normos suaugusiesiems.

#### **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 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. *organinc 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  ml/min.), didesnes NVNU dozes ar acetilsalicilo rūgšties 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 rūgšties ( $> 1,3$  g per parą) 2 dienas prieš pemetreksedo infuziją, jos dieną ir 2 dienas po jos (žr. 4.4 skyrių).

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

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

#### Sąveika būdinga visiems citotoksiniams preparatams

Vėžiu sergantiems ligoniams yra didesnė tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama ligonį gydyti geriamaisiais antikoagulantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta. Draudžiami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, nes gresia mirtinos generalizuotos vakcinos sukeltos ligos pavojus (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama), nes gresia sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielito) (žr. 4.4 skyrių).

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

##### Vaisingo amžiaus moterims/Kontracepcija vyrams ir moterims

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidimą. Pemetreksedu gydomoms vaisingo amžiaus 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 su motinos pienu, todėl negalima atmesti nepageidaujamo reakcijų žindomam kūdikiui galimybes. Pemetreksedą vartojančios moterys turi nutraukti žindymą (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**

Pemetrexed Accord neturi didelio poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad atsiradus tokiam reiškiniiui 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 lentelėse

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, palyginti su docetakseliu), *JMDB* (pemetreksedas ir cisplatina, palyginti su *GEMZAR* ir cisplatina), *JMCH* (pemetreksedas 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 <sup>a</sup> Faringitas	Sepsis <sup>b</sup>			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 <sup>c</sup>			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija Intersticinis pneumonitas <sup>b,d</sup>			
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 <sup>e</sup>			
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> ) <sup>b</sup> Toksinė epidermio nekrolizė <sup>b</sup> Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema <sup>f</sup> Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema	

					Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirensa sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas <sup>e</sup>	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-glutamiltransferazių suaktyvėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Radiacinis ezofagitas Radiacinis pneumonitas	Pasikartojimo fenomenas		

<sup>a</sup> Kartu su neutropenija ir be jos.

<sup>b</sup> Kai kurie atvejai mirtini.

<sup>c</sup> Kartais sukėlusį galūnės nekrozę.

<sup>d</sup> Su kvėpavimo nepakankamumu.

<sup>e</sup> Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

<sup>f</sup> 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 kieki, 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 – antinavikiniai vaistiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pemetreksedas – plataus poveikio antifolatas, slopinantis svarbiausius nuo folatų priklausomus fermentus: timidilato sintetazę (TS), dihidrofoliato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie veikia timidino ir purino nukleotidų *de novo* biosintezę. Pemetreksedas patenka į ląstelę 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 preparatas veikia ilgiau.

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

### Klinikinis veiksmingumas

#### *Mezotelioma*

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai koduotu 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 toksiinį poveikį, papildomai nedidelėmis dozėmis buvo skirta vartoti folio rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub>. 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 rūgštis ir vitamino B<sub>12</sub> per visą tiriamojo preparato vartojimo laiką (ištinis papildomas gydymas). Duomenys apie veiksmingumą pateikti žemiau esančioje lentelėje.

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

Veiksmingumo parametrai	Vaistų gydyti atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (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 <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas.

<sup>a</sup> p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių.

<sup>b</sup> 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 stinga. Tirtas tik pemetreksedo 500 mg/m<sup>2</sup> dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapijų preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

*Antraeilė NSLPV terapija*

Daugiacentrių atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių ligonių, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP]; n = 283), o vartojusių docetakselį – 7,9 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP], n = 288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedo įjungta nebuvo. NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys rodo, kad kitoki, 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 plokščiujų 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**

	<b>Pemetreksedas</b>	<b>Docetakselis</b>
<b>Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)</b>	(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	
<b>Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RS (95 % PI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RS (95 % PI)	0,84 (0,1 – 0,997)	
<b>Atsakas (n – buvo atsakas)</b>	(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*

Daugiacentrių 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) nesmulkiaūstelinio 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).

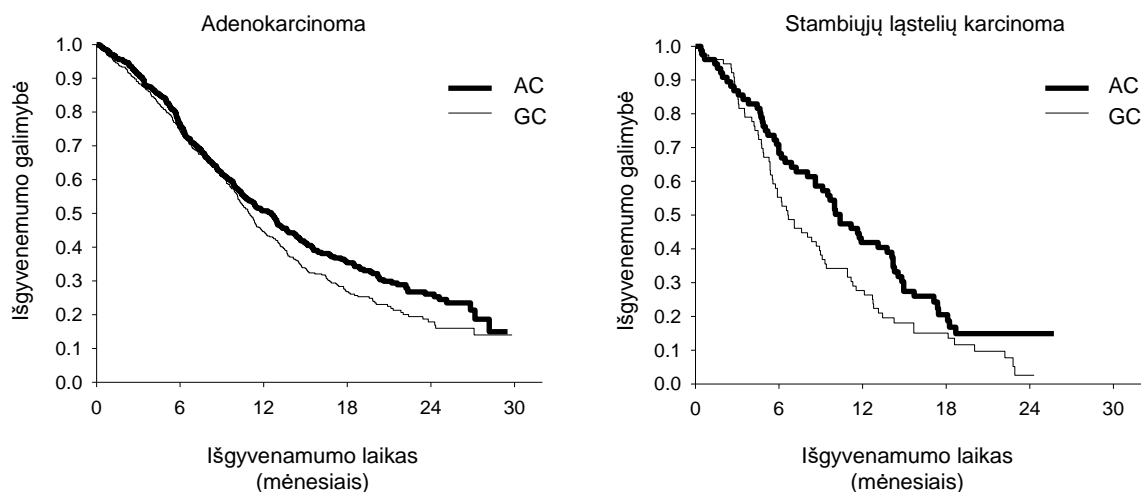
**7 lentelė. Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmaeilės NSLPV terapijos metu (KGP ir pogrūpiai pagal vėžio audinio struktūrą)**

KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumas P reikšmė
	Pemetreksedas + cisplatina		Gemcitabinas + cisplatina			
KGP (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (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
Stambųjų 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.

<sup>a</sup> 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) nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems liga po 4 pirmosios dvigubos terapijos cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu neprogresavo. Pirmosios 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 pirmosios terapijos (įvadinės) pabaigos. Pacientams buvo taikyta vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai.  $\geq 6$  gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3%),  $\geq 10$  ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

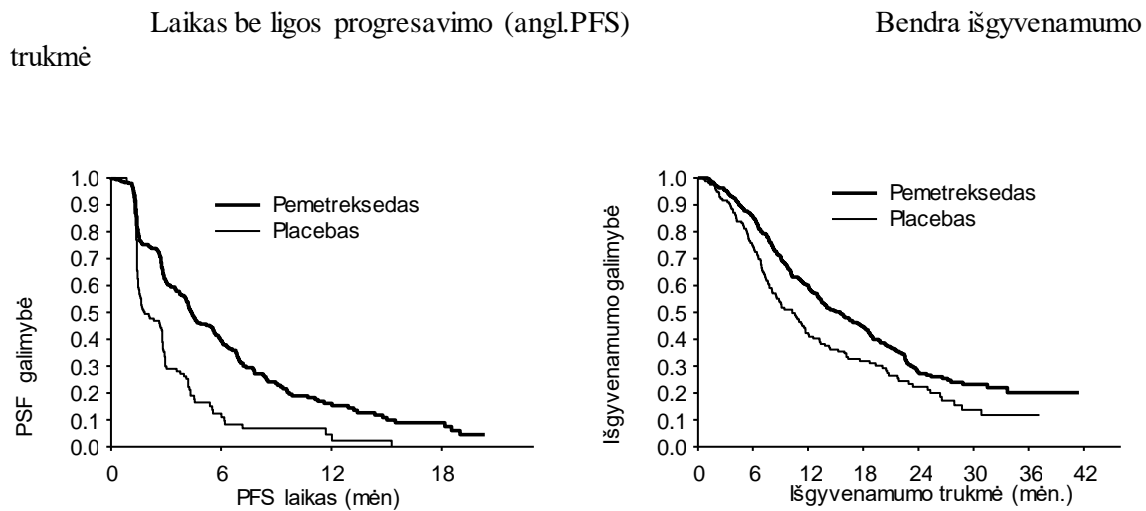
Tyrimo metu pirmosios vertinamoji baigtis buvo nustatyta, ir jo rezultatai rodo, kad pemetreksedu gydytiems ligoniams statistiškai reikšmingai pailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginti su vartojusiais placebo (n = 581, nepriklausomai peržiūrėta populiacija; atitinkamai vidutiniškai 4 mėn. ir 2 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 tokiu, 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 tokiu, 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 tokiu, 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. Pemetreksedu, 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**

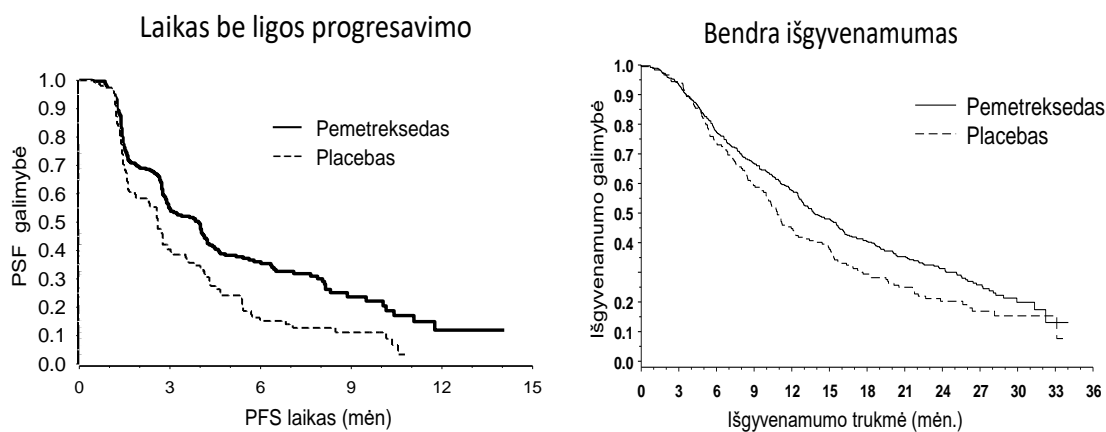
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu tęstinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai 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. 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 pirmaeilio (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė  $\geq 6$  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 pemetreksedo 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/m<sup>2</sup> vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m<sup>2</sup>. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81 % pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas junginąsi 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 sušvirkštą vitaminas B<sub>12</sub> nekeičia pemetreksedo farmakokinetikos.

## 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pemetreksedo gavusių vaikungų 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 (skaliku), kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo švirkšta iš

karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tikėtina, kad pemetreksedas gali trikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH korekcijai)

Natrio hidroksidas (E524) (pH korekcijai)

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas, jei laikomas 25°C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau normaliai ilgiau negu 24 val. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai preparatas tirpinamas ir skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pilkos bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu violetiniu dangteliu užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 100 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonai.

Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pilkos bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu tamsiai mėlynu dangteliu užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 500 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonai.

### Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pilkos bromobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu tamsiai mėlynu dangteliu užkimšti I tipo stiklo flakonai, kurių kiekviename yra 1000 mg pemetreksedo.

Pakuotėje yra 1 flakonai.

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

1. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinti ir praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Accord dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. 100 mg flakono turinį ištirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

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

1000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

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

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 poliolfeno infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
7. Vieno flakono pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą

Kaip ir kitus vaistinius preparatus nuo vėžio, galinčius sukelti toksinį poveikį, pemetreksedo infuzinį tirpalą reikia infuzuoti ir ruošti atsargiai. Rekomenduojama mėvėti 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 patekusiems 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

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

EU/1/15/1071/001

EU/1/15/1071/002

EU/1/15/1071/003

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

Registravimo data : 2016 m. sausio 18 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. spalio 9 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistinį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://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 SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Ispanija\*

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Graikija

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

\*Ši serijos išleidimo vieta taikoma tik Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg milteliams koncentratui infuziniam tirpalui.

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

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

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

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

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

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
pemetreksedas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 25 mg pemetreksedo.

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

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis, L-metioninas, monotioglicerolis, natrio hidroksidas, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

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

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

1 flakonas

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Praskiedus, leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Citotoksiškas.

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

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**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 unikaliumi 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**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilus koncentratas  
pemetreksedas  
Praskiedus, leisti 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**



## INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

### FLAKONO ETIKETĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilus koncentratas  
pemetreksedas

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 25 mg pemetreksedo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis, L-metioninas, monotioglicerolis, natrio hidroksidas, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

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

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus, leisti į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

**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**

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

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

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

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
pemetreksedas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato 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**

Flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą.

Leisti į veną ištirpintą ir praskiestą.

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)**

CITOTOKSINIS.

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

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**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 unikaliumi identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
pemetreksedas  
Leisti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

100 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

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

Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
pemetreksedas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato 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**

Flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą.

Leisti į veną ištirpintą ir praskiestą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

CITOTOKSINIS.

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

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**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

**INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
pemetreksedas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Leisti į veną ištirpintą ir praskiestą.

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

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

CITOTOKSINIS.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/002



**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

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

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

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

Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui pemetreksedas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename flakone yra 1000 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato 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**

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą.

leisti į veną ištirpintą ir praskiestą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

CITOTOKSINIS.

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

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**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

**INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ****FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pemetrexed Accord 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
pemetreksedas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS****3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE****5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Leisti į veną ištirpintą ir praskiestą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

CITOTOKSINIS.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

Accord

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1071/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

**18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui 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, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- 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 Pemetrexed Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Accord
3. Kaip vartoti Pemetrexed Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pemetrexed Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Pemetrexed Accord ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Accord yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

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

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

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

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

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Accord

##### **Pemetrexed Accord vartoti draudžiama:**

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

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Accord.

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

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus imama kraujo inkstų bei kepenų funkcijai ir kraujo ląstelių kiekiui nustatyti, kad paaiškėtų, ar galite vartoti Pemetrexed Accord. Gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti vartojimą, atsizvelgęs į Jūsų bendrąją būklę, arba tada, kai kraujo ląstelių skaičius per mažas.

Jeigu kartu esate gydomas ir cisplatina, vėmimo profilaktikai gydytojas nurodys gerti daug skysčių ir tam tikrus vaistus nuo vėmimo prieš cisplatinos vartojimą ir po to.

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

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

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

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

### **Kiti vaistai ir Pemetrexed Accord**

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 Pemetrexed Accord vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokį preparatą ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kurie iš Jūsų vartojamų vaistų yra NVNU.

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

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

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Pemetrexed Accord vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo Pemetrexed Accord metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

### **Žindymo laikotarpis**

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

### **Vaisingumas**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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



### **Pemetrexed Accord sudėtyje yra natrio**

Didžiausioje rekomenduojamoje šio vaisto paros dozėje yra 304 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 15,2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Pasitarkite su vaistininku arba gydytoju, jei ilgą laikotarpį Jums tektų kasdien vartoti Pemetrexed Accord, ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

### **3. Kaip vartoti Pemetrexed Accord**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Pemetrexed Accord 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.

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

Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

Papildomi vaistai

Kortikosteroidai. Gydytojas Jums išrašys kortikosteroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Accord infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Kortikosteroidai vartojami tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukeltamų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

Vitaminų papildai. Gydytojas paskirs Jums gydymo Pemetrexed Accord laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Accord dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Accord dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitaminą B<sub>12</sub> (1000 mikrogramų) per savaitę prieš Pemetrexed Accord dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t. y. kas 3 Pemetrexed Accord gydymo kursus). Vitaminą B<sub>12</sub> 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 karščiuojate arba susirgote infekcine liga (atitinkamai, dažnas arba 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 pūsletumas (Stivenso-Džonsono sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo 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 dantenu, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi, kaip dažnai pasitaiko, Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų);
- jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Kiti galimi šalutiniai Pemetrexed Accord poveikiai

*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 pažeida, dėl kurios pasireiškia raumenų silpnumas ir atrofija (sunykimas), labiausiai rankose ir kojose

Jutiminių nervų pažeida, 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 sluoksnius, 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 cisplatinu)  
Spindulinio gydymo sukeltas stemplės gleivinės uždegimas, patinimas, paraudimas ir erozija  
Spindulinio gydymo sukeltas plaučių uždegimas

*Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 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 sancaupos 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 pirmausia pasireiškia dėl inkstų patologijos

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

Jums gali atsirasti kai kurie iš minėtų simptomų ar sutrikimų. 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,

vaistininkui arba slaugytojai. 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 Pemetrexed Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Infuzinis tirpalas: vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas paruoštas tinkamai, infuzinio pemetreksedo tirpalo cheminės ir fizinės savybės nekinta 72 valandas kambario temperatūroje.

Pastebėjus matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Šis vaistas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

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

### **Pemetrexed Accord sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas. Viename ml koncentrato yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 25 mg pemetreksedo.

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

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

Viename 34 ml koncentrato flakone yra pemetreksedo dinatrio druskos hemipentahidrato, atitinkančio 850 mg pemetreksedo.

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

Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis, L-metioninas, monotioglicerolis, natrio hidroksidas, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „**Pemetrexed Accord sudėtyje yra natrio**“).

**Pemetrexed Accord iš vaizda ir kiekis pakuotėje**

Pemetrexed Accord yra koncentratas infuziniam tirpalui, tiekiamas stikliniame flakone. Tai skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas.

Kiekviename Pemetrexed Accord pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 4 ml, 20 ml, 34 ml arba 40 ml koncentrato.

**Registruotojas**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

**Gamintojas**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

**LABORATORI FUNDACIÓ DAU**

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Ispanija

**Accord Healthcare Single Member S.A.**

64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Graikija

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://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 praskiesti pemetreksedą infuzijai į veną.
2. Apskaičiuoti, kokios Pemetrexed Accord dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia skiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
4. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai. Pemetreksedas nedera su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato infuzinį ir Ringerio infuzinį tirpalą.
5. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
6. Pemetreksedo tirpalai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **Laikymas**

Paruoštas pemetreksedo infuzinis tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 72 valandas, jei laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau normaliai ilgiau negu 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai vaistinis preparatas skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **Atsargumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą**

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

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Pemetrexed Accord 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**  
**Pemetrexed Accord 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**  
**Pemetrexed Accord 1000 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, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- 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 Pemetrexed Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Accord
3. Kaip vartoti Pemetrexed Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pemetrexed Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Pemetrexed Accord ir kam jis vartojamas**

Pemetrexed Accord yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

Pemetrexed Accord vartojamas kartu su cisplatina ar kitais vaistais nuo vėžio piktybinei pleuros mezoteliomai,

t. y. vėžiui, kuris pakenkia plaučių gleivinę, gydyti ligoniams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta.

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

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

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

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Accord**

#### **Pemetrexed Accord vartoti draudžiama:**

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

#### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Accord.

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

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

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

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

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

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

### **Kiti vaistai ir Pemetrexed Accord**

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 Pemetrexed Accord vartojimo datą ir (arba) Jūsų inkstų funkciją, gydytojas nurodys, kokį preparatą ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kurie iš Jūsų vartojamų vaistų yra NVNU.

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

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

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Pemetrexed Accord vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo medikamento keliamą grėsmę. Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo Pemetrexed Accord metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

### **Žindymo laikotarpis**

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

### **Vaisingumas**

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 mėnesius po gydymo Pemetrexed Accord pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed Accord metu ir paskui dar bent 3 mėnesius. Jeigu norėtumėte pradėti kūdikį gydymo metu arba per 6 mėnesius po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Pemetrexed Accord gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradėdant gydymą, kreipkitės patarimo į savo gydytoją dėl spermos išsaugojimo.



### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Pemetrexed Accord sudėtyje yra natrio.**

Kiekviename Pemetrexed Accord 100 mg flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. iš esmės jis yra be natrio.

Kiekviename Pemetrexed Accord 500 mg flakone yra 54 mg natrio (pagrindinė valgomosios druskos sudedamoji dalis). Tai atitinka 2,7% didžiausios rekomenduojamos suvartojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Kiekviename Pemetrexed Accord 100 mg flakone yra 108 mg natrio. Tai atitinka 5,4% didžiausios rekomenduojamos suvartojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti Pemetrexed Accord**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

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

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

Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzijos trukmė – apytikriai 2 valandos.

Paprastai infuzijos Jums bus kartojamos kas 3 savaites.

**Papildomi vaistai**

**Kortikosteroidai.** Gydytojas Jums išrašys kortikosteroidų tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti dieną prieš Pemetrexed Accord infuziją, jos dieną ir vieną dieną po jos. Kortikosteroidai vartojami tam, kad sumažėtų vaistų nuo vėžio sukeltamų odos reakcijų dažnis ir sunkumas.

**Vitaminų papildai.** Gydytojas paskirs Jums gydymo Pemetrexed Accord laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1 000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Accord dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Accord dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums sušvirkš vitaminą B<sub>12</sub> (1000 mikrogramų) per savaitę prieš Pemetrexed Accord dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Pemetrexed Accord gydymo kursus). Vitaminą B<sub>12</sub> ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukeliamas toksinis poveikis.

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

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga (atitinkama, dažnas arba labai 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 savo 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 dantenu, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi, kaip dažnai pasitaiko, Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų);
- jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Kiti galimi šalutiniai Pemetrexed Accord poveikiai

*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 pažeida, dėl kurios pasireiškia raumenų silpnumas ir atrofija (sunykimas), labiausiai rankose ir kojose

Jutiminių nervų pažeida, 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 1000 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 įvertintas 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, vaistininkui arba slaugytojai. 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 Pemetrexed Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP/Tinka iki“ 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.

Pastebėjus matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

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

### **Pemetrexed Accord sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

Pemetrexed Accord 100 mg. Viename flakone su milteliais yra 100 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pemetrexed Accord 500 mg. Viename flakone su milteliais yra 500 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pemetrexed Accord 1000 mg. Viename flakone su milteliais yra 1000 miligramų pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato 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 (žr. 2 skyrių „**Pemetrexed Accord sudėtyje yra natrio**“).

### **Pemetrexed Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

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

vienoje Pemetrexed Accord pakuotėje yra vienas Pemetrexed Accord flakonas.

### **Registruotojas**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ispanija

### **Gamintojas**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Graikija

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

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

---

## **Žemiau 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 Pemetrexed Accord dozės ir kiek flakonų reikia. Viename flakone esančio pemetreksedo kiekis nurodytas etiketėje.
3. Pemetrexed Accord 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.

Pemetrexed Accord 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.

Pemetrexed Accord 1000 mg  
1000 mg flakono turinį ištirpinti 40 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 25 mg/ml pemetreksedo.

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

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo be konservantų ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius - preparatais prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi. Nevartoti, jei yra dalelių.
7. Vieno flakono pemetreksedo tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **Laikymas**

Ištirpintas pemetreksedas ir paruoštas jo infuzinis tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 24 valandas, jei laikomas 25°C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau normaliai ilgiau negu 24 val. 2–8°C temperatūroje laikyti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai preparatas tirpinamas ir skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **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 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 patekusiame pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrejas 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, IC<sub>50</sub>*) 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.