

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Viename miltelių flakone yra 100 mg pemetreksedo (dinatrio druskos pavidalu).

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Viename miltelių flakone yra 500 mg pemetreksedo (dinatrio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Viename miltelių flakone yra maždaug 54 mg natrio.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Viename miltelių flakone yra 1000 mg pemetreksedo (dinatrio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Viename miltelių flakone yra maždaug 108 mg natrio.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.4 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
Balti, beveik balti ar šviesiai geltoni liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Pemetrexed Sandoz vienas skirtas palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkialastelinio 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 Sandoz vienas skirtas antrajai lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, terapijai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Pemetrexed Sandoz derinant su cisplatina.

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

Pemetrexed Sandoz monoterapija

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

Parengiamasis gydymas

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

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksedu gydomi pacientai turi papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių), gerti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1000 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 suleisti vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, po to – kartą kas tris ciklus. Kitas vitamino B₁₂ dozes galima leisti tą dieną, kai infuzuojamas pemetreksedas.

Stebėjimas

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapinio preparato dozę inkstų ir kepenų veiklos įvertinimui reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus. Rodmenys, kurie būtinai prieš kiekvieno chemoterapijos ciklo pradžią: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų ≥ 100000 ląstelių/mm³.

Kreatinino klirensas turi būti ≥ 45 ml/min.

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

Dozės keitimas

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

1 lentelė. Pemetrexed Sandoz (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas hematologinio toksiškumo atvejais	
Mažiausias ANS < 500 mm ³ ir mažiausias trombocitų skaičius ≥ 50000 mm ³	75 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ , kad ir koks būtų mažiausias ANS	75 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų skaičius < 50000 mm ³ ir kraujavimas ^a , kad ir koks būtų mažiausias ANS	50 % ankstesnės dozės (tiek pemetreksedo, tiek cisplatinos)
^a Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK v2.0; NVI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas.	

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

2 lentelė. Pemetrexed Sandoz (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas nehematologinio toksiškumo atvejais^{a, b}		
	Pemetreksedo dozė (mg/m²)	Cisplatinos (mg/m²) dozė
Bet koks 3 arba 4 laipsnio toksiškumas, išskyrus mukozitą	75 % ankstesnės dozės	75 % ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį reikia gydyti ligoninėje (nepriklausomai nuo laipsnio), arba 3 ar 4 laipsnio viduriavimas	75 % ankstesnės dozės	75 % ankstesnės dozės
3 ar 4 laipsnio mukozitas	50 % ankstesnės dozės	100 % ankstesnės dozės
^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)		
^b Išskyrus neurotoksinį poveikį		

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

3 lentelė. Pemetrexed Sandoz (gydant vien juo arba jo deriniu) ir cisplatinos dozės keitimas neurotoksiškumo atvejais		
BTK^a laipsnis	Pemetreksedo (mg/m²) dozė	Cisplatinos (mg/m²) dozė
0–1	100 % ankstesnės dozės	100 % ankstesnės dozės
2	100 % ankstesnės dozės	50 % ankstesnės dozės
^a Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK v2.0; NVI 1998)		

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

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

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

Pemetreksedas visų pirma eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 45 ml/min., nereikėjo dozės keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams. Kadangi duomenų apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 45 ml/min., gydymą pemetreksedu 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 Sandoz skirtas leisti į veną. Pemetrexed Sandoz reikia sulašinti į veną per 10 min. pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją ir dėl to sukelti neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (arba pancitopeniją) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Reikia stebėti preparatu gydomo paciento kaulų čiulpų funkciją, pemetreksedu gydyti negalima, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) vėl netampa ≥ 1500 ląstelių/mm³, trombocitų ≥ 100000 ląstelių/mm³. Kito ciklo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į mažiausią ANS, trombocitų kiekį ir didžiausią nehematologinį toksiškumą, pasireiškusį ankstesnio gydymo ciklo metu (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pagalbinės medžiagos

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Kartu vartojant preparatus, kurie irgi sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidą, peniciliną), pemetreksedo klirensas gali būti uždelstas. Šiuos vaistinius preparatus kartu su pemetreksedu reikia vartoti atsargiai.

Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) dozės, pvz., ibuprofeno > 1600 mg per parą, ir didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ($\geq 1,3$ g paros dozės) gali sumažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to gali dažniau atsirasti pemetreksedo sukeltų nepageidaujamų reakcijų. Vadinasi, pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 80 ml/min.), didesnės NVNU dozės 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 didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės 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 trombombolinių komplikacijų rizika, todėl daugeliui jų tenka vartoti antikoagulantų. Jeigu nutariama ligonį gydyti geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažniau tikrinti TNS (Tarptautinį normalizuotą santykį), nes minėti vaistiniai preparatai gali sąveikauti su chemoterapiniais preparatais nuo vėžio, be to, paciento kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta.

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

Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus vakciną nuo geltonosios karštligės, kuria skiepyti draudžiama), nes gresia sisteminės, galbūt mirtinos, ligos pavojus. Pavojus didesnis pacientams, kurių

imuninės sistemos funkcija susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvuota vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomiellito) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Pemetreksedas gali sukelti genetinę pažeidą. 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 pemetreksedo 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 Sandoz gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Pacientus reikia perspėti, kad atsiradus tokiam reiškiniui nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais vaistinėmis 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 (*Stevens-Johnson*) sindromas bei toksinė epidermio nekrolizė.

4 lentelėje išvardyti su vaistu susiję nepageidaujami reiškiniai, nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su pemetreksedu, vartojamu monoterapija arba kartu su cisplatina, nustatyti pagrindinių registracijos tyrimų (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN bei PARAMOUNT) metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) išvardytos pagal MedDRA organų sistemos klasę.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Visų laipsnių su vaistu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis, nepriklausomai nuo priežastinio ryšio, nustatytas pagrindinių registracijos tyrimų metu: JMEI (ALIMTA, palyginti su docetakseliu), JMDB (ALIMTA ir cisplatina, palyginti su GEMZAR ir cisplatina, JMCH (ALIMTA kartu su cisplatina, palyginti su cisplatina), JMEN ir PARAMOUNT (pemetreksedas kartu su geriausia paremiamąja slauga, palyginti su placebo kartu su geriausia paremiamąja slauga) ir vaistiniams preparatui esant rinkoje.

Organų sistemų klasės (MedDRA)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija ^a Faringitas	Sepsis ^b			Dermohipo dermatas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Leukopenija Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Febrilioji neutropenija Trombocitų kiekio sumažėjimas	Pancitopenija	Autoimuninė hemolizine 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			Periferinė			

sutrikimai			išemija ^c			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija Intersticinis pneumonitas ^{b,d}			
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas Anoreksija Vėmimas Viduriavimas Pykinimas	Dispepsija Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujavimas iš virškinimo trakto Žarnyno perforacija Ezofagitas Kolitas ^e			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Alaninamino-transferazių suaktyvėjimas Aspartatamino-transferazių suaktyvėjimas		Hepatitas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Odos pleiskanojimas	Hiperpigmentacija Niežėjimas Daugiaformė eritema Alopecija Dilgėlinė		Eritema	Pūslinė daugiaformė raudonė (<i>Stevens-Johnson sindromas</i>) ^b Toksinė epidermio nekrolizė ^b Pemfigoidas Pūslinis dermatitas Įgyta pūslinė epidermolizė Eriteminė edema ^f Pseudoce-liulitas Dermatitas Egzema Niežulys	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino klirenso sumažėjimas Kreatinino koncentracijos padidėjimas ^e	Inkstų nepakankamumas Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas				Nefrogeninis necukrinis diabetas Inkstų kanalėlių nekrozė

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Skausmas Edema Krūtinės skausmas Gleivinių uždegimas				
Tyrimai		Gama-glutamiltansferazių suaktyvėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Radiacinis ezofagitas Radiacinis pneumonitas	Pasikartojimo fenomenas		

^a Kartu su neutropenija ir be jos.

^b Kai kurie atvejai mirtini.

^c Kartais sukėlusį galūnės nekrozę.

^d Su kvėpavimo nepakankamumu.

^e Stebėta tik vartojant kartu su cisplatina.

^f Daugiausia apatinių galūnių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikinės medžiagos, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

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

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

Poligliutamacijos būdu susidariusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas iš ląstelės yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistinis preparatas veikia ilgiau.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pemetreksedo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nustatytomis sąlygomis pagal patvirtintas indikacijas (žr.4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Mezotelioma

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

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

5 lentelė. Pemetreksedo bei cisplatinos derinio ir vienos cisplatinos veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą

	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
Veiksmingumo parametrai	Pemetreksedas ir cisplatina (n = 226)	Cisplatina (n = 222)	Pemetreksedas ir- cisplatina (n = 168)	Cisplatina (n = 163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % PI)	(10,0 – 14,4)	(7,8 – 10,7)	(11,4 – 14,9)	(8,4 – 11,9)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,020		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % PI)	(4,9 – 6,5)	(2,8 – 4,4)	(5,3 – 7,0)	(2,8 – 4,5)
Logaritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % PI)	(3,9 – 4,9)	(2,1 – 2,9)	(4,3 – 5,6)	(2,2 – 3,1)
Logaritminio rango p reikšmė *	0,001		0,001	
Bendras atsako dažnis**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % PI)	(34,8 – 48,1)	(12,0 – 22,2)	(37,8 – 53,4)	(13,8 – 26,6)
Fišerio tiksloji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	
Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas. * p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių. ** Pemetreksedo ir cisplatinos derinį vartojusių atsitiktinai atrinktų pacientų (n = 225) ir ištisai papildomai gydytu pacientu (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/m² dozės poveikis 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, iki tol nevartojusiems chemoterapinių preparatų. Bendras atsako dažnis – 14,1 %.

Antraeilė NSLPV terapija

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo lygintas pemetreksedo ir docetakselio veiksmingumas, nustatyta, kad pemetreksedo vartojusių ligonių, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), kurie jau anksčiau buvo gydyti chemoterapiniais preparatais, gyvenimo trukmės mediana buvo 8,3 mėnesio (ketinti gydyti pacientai [KGP]; n = 283), o vartojusių docetakselį – 7,9 mėnesio (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 rizikos santykis (RS) = 0,78; 95 % PI = 0,61–1; p = 0,047), ir kad plokščiųjų ląstelių karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172; 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn.; pritaikytas RS = 1,56; 95 % PI = 1,08–2,26, p = 0,018). Gydant skirtingos struktūros vėžį, klinikai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumo nepastebėta.

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

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

	Pemetreksedas	Docetakselis
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• 95 % medianos PI	(7–9,4)	(6,3–9,2)
• RS	0,99	
• RS 95 % PI	(0,82–1,2)	
• Ne žemesnioji p reikšmė (RS)	0,226	
Laikas be ligos progresavimo (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RS (95 % PI)	0,97 (0,82–1,16)	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RS (95 % PI)	0,84 (0,71–0,997)	
Atsakas (n – buvo atsakas)	(n = 264)	(n = 274)
• Atsako dažnis (%) (95 % PI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Ligos stabilizavimas (%)	45,8	46,4
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinti gydyti pacientai; n – visa imtis.		

Pirmaeilė NSLPV terapija

Daugiacentriu atsitiktinių imčių atviru 3 fazės tyrimu, kuriuo buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos derinio (AC), palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu (GC), veiksmingumas chemoterapiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyti pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmaeilės

vertinamosios baigties nustatymo ir kad gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą (pritaikytas rizikos santykis (RS): 0,94; 95 % PI = 0,84–1,05), buvo toks pat, kaip gydant gemcitabino ir cisplatinos deriniu (KGP n = 863). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOg buvo 0 arba 1.

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

Gydomų grupių ligonių išgyvenimo laikas be ligos progresavimo (LBP) ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų ligonių LBP mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis (RS): 1,04; 95 % PI = 0,94–1,15), bendras atsako dažnis – atitinkamai 30,6 % (95 % PI = 27,3–33,9) ir 28,2 % (95 % PI = 25–31,4).

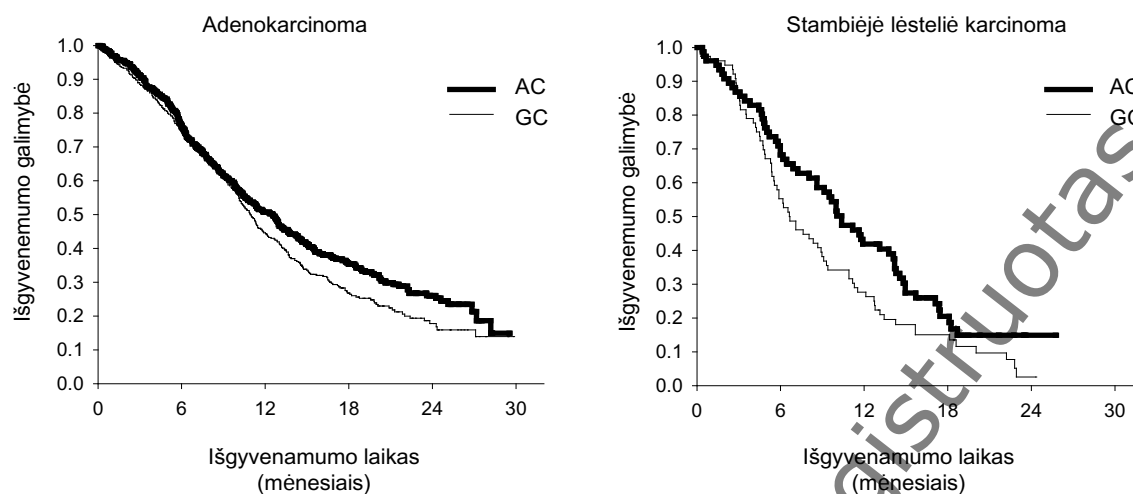
LBP duomenys iš dalies buvo patvirtinti nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

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

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

KGP ir pogrupiai pagal vėžio struktūrą	Vidutinis bendras išgyvenamumas mėnesiais (95 % PI)				Pritaikytas rizikos santykis (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 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2–11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Stambiųjų ląstelių (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Kitoks (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plokščiųjų ląstelių (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1–1,51)	0,05
Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas, KGP – ketinti gydyti pacientai, N – bendras tiriamųjų skaičius.						
^a Statistškai 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 vėžiais (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. ≥ 6 gydymo pemetreksedu ciklus baigė iš viso 213 pacientų (48,3 %), ≥ 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 tokia, kurioje vyrauja plokščiosios ląstelės, sergantiems pacientams ($n = 430$, nepriklausomai peržiūrėta populiacija), gydant pemetreksidu, vidutinis laikas be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn., gydant placebo – 1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47; 95 % PI: 0,37-0,6; $p = 0,00001$). Iš visų NSLPV, tačiau ne tokia, kurioje

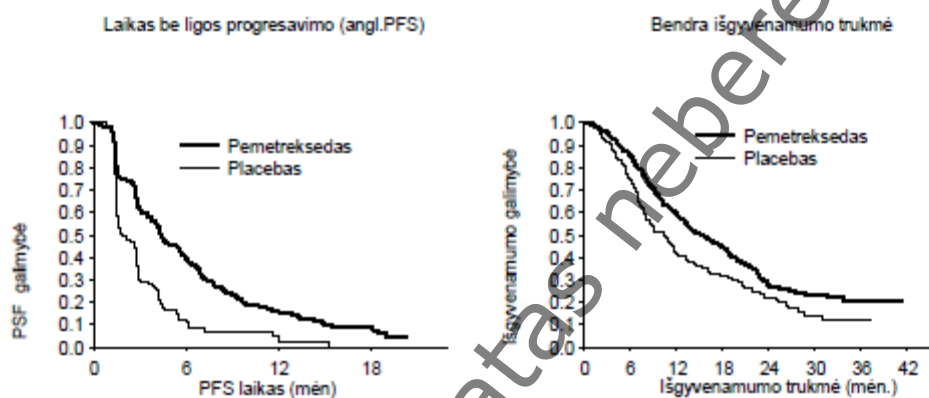
vyrauja plokščiosios ląstelės, sergančių pacientų (n = 481) pemetreksidu gydytiems pacientams vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 15,5 mėn., gydytiems placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7; 95 % PI: 0,56-0,88; p = 0,002).

Išskaitant 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.

Pograpių pagal histologinių tyrimų duomenis pacientams kliniškai reikšmingo pemetreksedu 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

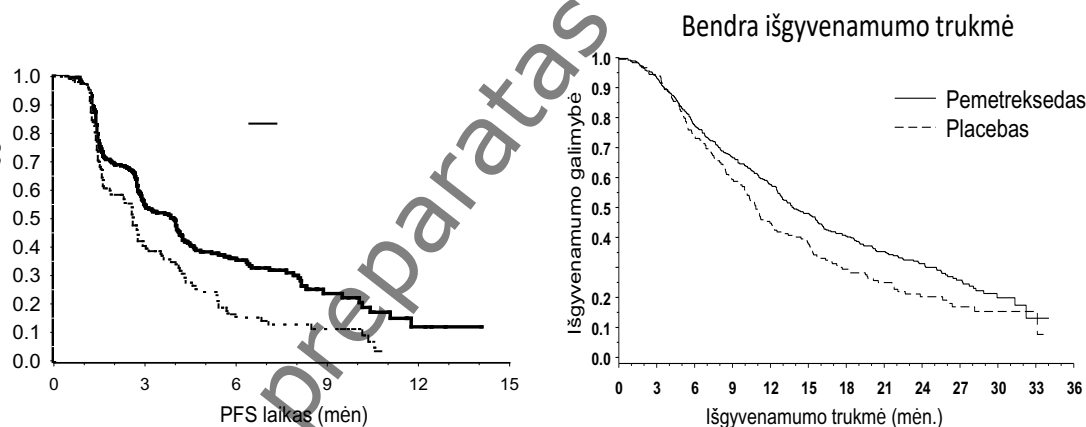
Keliuose centruose buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas (PARAMOUNT), kurio metu testinio gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu placebo kartu su BSC (n = 180) pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu (III B stadijos) arba metastazavusiu (IV stadijos) NSLPV, kitokios nei vyraujanti plokščiųjų ląstelių histologijos, kuriems liga neprogresavo po 4 pirmosios 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 buvo 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 pirmosios (indukcinio) gydymo užbaigimo. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu kursai ir 4 placebo kursai. Iš viso 169 pacientai (47,1 %) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka ne mažiau kaip 10 gydymo pemetreksedo 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 tyrimo pateiktus laikotarpio iki ligos progresavimo duomenis. Pradedant vertinimą nuo pemetreksedo vartojimo kartu su cisplatina pirmaeiliam indukciniam gydymui pradžios, atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tyrimo įvertinto laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėnesio pemetreksedo grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika = 0,59, 95 % PI = 0,47-0,74).

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

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



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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių pemetreksedo savybių tyrime dalyvavo 426 pacientai, sergantys įvairiais kietaisiais navikais. Jiems per 10 minučių į veną buvo infuzuojama 0,2–838 mg/m² vieno pemetreksedo. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 9 l/m². Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad apie 81 % pemetreksedo jungiasi su plazmos baltymais. Įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas jungiasi prie baltymų keičia menkai. Pemetreksedas silpnai metabolizuojamas kepenyse. Jo daugiausia išsiskiria su šlapimu, 70-90 % dozės nepakitusio preparato pavidalu nustatoma šlapime per pirmąsias 24 valandas. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedas yra aktyviai sekretuojamas 3 organinių anijonų pernašos (angl. OAT3) būdu. Bendras sisteminis pemetreksedo klirensas – 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – 3,5 valandos, kai inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.). Įvairiems pacientams inkstų klirensas įvairuoja vidutiniškai 19,3 %.

Pemetreksedo bendra sisteminė ekspozicija (AUC) ir didžiausia koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei. Daug kartų kartojant gydymo ciklus, pemetreksedo farmakokinetika lieka pastovi.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Pemetreksedo gebėjimo sukelti kancerogeninį poveikį tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

2 metai.

Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Ištirpinus Pemetrexed Sandoz, tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 4 paras 2 °C–8 °C temperatūroje ir 4 paras žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pemetrexed Sandoz infuzinis tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 4 paras 2 °C–8 °C temperatūroje ir 2 paras žemesnėje kaip 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 paprastai ilgiau negu 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent medžiaga buvo ištirpinta ir atskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Chlorobutilo guminiu kamščiu užkimšti, skaidraus, bespalvio I tipo stiklo 10 ml flakonai su gofruoto aliuminio dangteliu ir nuplėšiama plomba, kurių kiekviename yra 100 mg pemetreksedo. Pakuotėje yra 1 flakonas su apsauginiu plastikiniu apvalkalu.

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Chlorobutilo guminiu kamščiu užkimšti, skaidraus, bespalvio I tipo stiklo 50 ml flakonai su gofruoto aliuminio dangteliu ir nuplėšiama plomba, kurių kiekviename yra 500 mg pemetreksedo. Pakuotėje yra 1 flakonas su apsauginiu plastikiniu apvalkalu.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Chlorobutilo guminiu kamščiu užkimšti, skaidraus, bespalvio I tipo stiklo 100 ml flakonai su gofruoto aliuminio dangteliu ir nuplėšiama plomba, kurių kiekviename yra 1000 mg pemetreksedo. Pakuotėje yra 1 flakonas su apsauginiu plastikiniu apvalkalu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 ar šviesiai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 6,6-7,8.

Paruoštą tirpalą reikia skiesti.

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti iki 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu (be konservantų) ar gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu (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 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 mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

7. REGISTRUOTOJAS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} DD d.}>

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

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI 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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austrija

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- 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.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas

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

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

Miltelius ištirpinus kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio (E421), vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido (pH koreguoti).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis vaistas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Paruošto vaisto tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1037/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ

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

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas
Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Paruošto vaisto tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

100 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas

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

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

Miltelius ištirpinus kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio (E421), vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido (pH koreguoti).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis vaistas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Paruošto vaisto tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1037/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pemetrexed Sandoz 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetreksedas

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

Viename flakone yra 1000 mg pemetreksedo (dinatrio druskos pavidalu).

Miltelius ištirpinus kiekviename flakone yra 25 mg/ml pemetreksedo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio (E421), vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido (pH koreguoti).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis vaistas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Paruošto vaisto tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1037/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Pemetrexed Sandoz 1000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 mg

6. KITA

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Pemetrexed Sandoz 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 arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Pemetrexed Sandoz ir kam jis vartojamas

Pemetrexed Sandoz yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Pemetrexed Sandoz

Pemetrexed Sandoz vartoti negalima:

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

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba ligoninės vaistininku, prieš pradėdami vartoti Pemetrexed Sandoz.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija buvo arba yra sutrikusi, pasakykite gydytojui ar ligoninės vaistininkui, kadangi Jums vartoti Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz. 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 Sandoz galima ankstyvoji arba vėlyvoji radiacinė reakcija.

Jeigu Jūs neseniai skiepytas, pasakykite apie tai gydytojui, nes pavartojus Pemetrexed Sandoz, 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 Sandoz vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Pemetrexed Sandoz

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

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat ir įsigytų be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba ligoninės vaistininkui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, **pasakykite apie tai gydytojui**. Nėštumo metu Pemetrexed Sandoz vartoti reikia vengti. Gydytojas aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo Pemetrexed Sandoz keliamą grėsmę.

Moterims būtina naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu gydymo Pemetrexed Sandoz metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Žindymo laikotarpis

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

Vaisingumas

Vyrams rekomenduojama nepradėti kūdikio gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 mėnesius po gydymo Pemetrexed Sandoz pabaigos, todėl jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą susilaukti vaikų. Prieš pradėdant gydymą, kreipkitės patarimo į savo gydytoją dėl spermos išsaugojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Pemetrexed Sandoz sudėtyje yra natrio.

Pemetrexed Sandoz 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Pemetrexed Sandoz 1 000 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

3. Kaip vartoti Pemetrexed Sandoz

Pemetrexed Sandoz dozė yra 500 mg 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. Ligoninės vaistinė, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą Pemetrexed Sandoz miltelius ištirpins natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale.

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

Pemetrexed Sandoz vartojimas kartu su cisplatina

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

Vitaminų papildai. Gydytojas paskirs Jums gydymo Pemetrexed Sandoz laikotarpiu gerti vieną kartą per dieną folio rūgšties (vitamino) arba multivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350-1000 mikrogramų). Per septynias dienas prieš pirmąją Pemetrexed Sandoz dozę reikia suvartoti ne mažiau kaip 5 folio rūgšties dozes. Po paskutinės Pemetrexed Sandoz dozės folio rūgšties vartojimą reikia tęsti dar 21 dieną. Be to, Jums suleis vitamino B₁₂ (1000 mikrogramų) per savaitę prieš Pemetrexed Sandoz dozę ir po to maždaug kas 9 savaites (t.y. kas 3 Pemetrexed Sandoz gydymo kursus). Vitaminą B₁₂ ir folio rūgštį reikia vartoti tam, kad susilpnėtų vaistų nuo vėžio sukeltas toksinis poveikis.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami turite kreiptis į gydytoją šiais atvejais:

- jeigu karščiujate arba susirgote infekcine liga (dažnas poveikis): temperatūra – 38 °C ar daugiau, prakaituojate, yra kitų infekcijos simptomų (kadangi baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje gali būti mažesnis už normalų; tai labai dažnas poveikis). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį;
- jeigu juntate skausmą krūtinėje (dažnas poveikis) arba dažną širdies plakimą (nedažnas poveikis);
- jeigu pradėjo skaudėti burną, ji paraudo, patino arba atsirado opų (labai dažnas poveikis);
- jeigu kilo alerginė reakcija: išbėrė odą (labai dažnas poveikis), ją degina ar peršti (dažnas poveikis) arba karščiujate (dažnas poveikis). Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir

- sąlygoti mirtį. Jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežulys ar pūslėtumas (Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu juntate nuovargį, alpstate, staiga pradodate dusti arba esate išblyškę (nes hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už normalią; tai labai dažnas poveikis);
 - jeigu nesiliauja kraujavimas iš dantenų, nosies, burnos ar kitų vietų, šlapimas rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai išryškėja mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų);
 - jeigu staiga pasireiškia dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys su kraujingais skrepliais (nedažnas poveikis) (tai gali rodyti, kad plaučių kraujagyslėse atsirado kraujo krešulių).

Galimas šalutinis Pemetrexed Sandoz poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- 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 ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- 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 (sunkiškimas), labiausiai rankose ir kojose
- Jutiminių nervų pažeida, dėl kurios gali išnykti jutimai, pasireikšti deginantys 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 ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- 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
- Nenormalus 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 ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- 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 ne dažniau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- Odos ir minkštųjų audinių infekcijos
- Stevens-Johnson sindromas (sunki odos ir gleivinės reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)
- Toksinė epidermio nekrolizė (sunki odos reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei)
- Autoimuninis sutrikimas, dėl kurio atsiranda kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimai ir formuojasi pūslelės
- Odos uždegimas, kuriam būdingas skysčio prisipildžiusių pūslių susiformavimas
- Odos trapumas, pūslelės ir erozijos, odos randai
- Paraudimas, skausmas ir patinimas (daugiausia apatinių galūnių)
- Odos uždegimas ir riebalų sankaupos po oda (pseudoceliulitas)
- Odos uždegimas (dermatitas)

- Oda tampa uždegiminė, niežtinti, raudona, įtrūkusi ir šiurkšti
- Intensyviai niežtinčios dėmės

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Cukrinio diabeto forma, kuri visų pirmiausia pasireiškia dėl inkstų patologijos
- Inkstų veiklos sutrikimas, susijęs su inkstų epitelio ląstelių, formuojančių inkstų kanalėlius, žūtimi

Jums gali atsirasti bet kuris minėtas simptomas ir (arba) sutrikimas. Kuo greičiau turite pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš išvardytų šalutinių poveikių.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pemetrexed Sandoz

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpintas preparatas ir paruoštas infuzinis tirpalas.

Ištirpinus Pemetrexed Sandoz, tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 4 paras 2 °C–8 °C temperatūroje ir 4 paras žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pemetrexed Sandoz infuzinis tirpalas cheminį ir fizinį stabilumą išlaiko 4 paras 2 °C–8 °C temperatūroje ir 2 paras žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau paprastai ilgiau negu 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent medžiaga buvo ištirpinta ir atskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Pastebėjus dalelių ar spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

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 Sandoz sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

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

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg. Kiekviename flakone yra 1000 miligramų pemetreksedo (dinatrio druskos pavidalu).

Miltelius ištirpinus, tirpale yra 25 mg/ml pemetreksedo.

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

Pemetrexed Sandoz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pemetrexed Sandoz – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui stiklo flakone. Milteliai yra balti ar šviesiai geltoni, liofilizuoti.

Kiekvienoje Pemetrexed Sandoz pakuotėje yra vienas flakonas su apsauginiu plastikiniu apvalkalu, kurių kiekviename yra 100 mg, 500 mg arba 1000 mg pemetreksedo.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

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

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovėnija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

Sandoz S.R.L.,
Tel: +40 265 208 120

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm-dd}.>

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

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

3. Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 ar šviesiai geltonas. Nuo spalvos preparato kokybė nepriklauso. Ištirpinto tirpalo pH yra 6,6-7,8.

Paruoštą tirpalą reikia skiesti.

4. Reikiamą kiekį pemetreksedo tirpalo reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (be konservantų) ar gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo (be konservantų) ir infuzuoti per 10 minučių į veną.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišai. Pemetreksedas yra nesuderinamas su skiedikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato ir Ringerio injekcinius tirpalus.
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 mūvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo papuola ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia kruopščiai nuplauti vandens srove. Pemetreksedas nesukelia pūslių. Šalia kraujagyslės patekusiam pemetreksedui specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas nevertino kaip sunkių. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.