

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Mylan Pharma 100 mg, infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Mylan Pharma 500 mg, infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Mylan Pharma 1000 mg, infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg, 500 mg või 1000 mg pemetrekseedi (dinaatriumhemipentahüdraatpemetrekseedina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 6.6) sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

INN. *Pemetrexedum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 100 mg viaal sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Üks 500 mg viaal sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Üks 1000 mg viaal sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge või helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maliigne mesotelioom

Pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava pleura maliigse mesotelioomiga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

Pemetrekseedi monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, ravitulemuse säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

Pemetrekseedi monoterapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pemetrexed Mylan Pharma't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Pemetrexed Mylan Pharma kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed Mylan Pharma soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisisesse infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m² KP, mida infundeeritakse kahe tunni jooksul, ligikaudu 30 minutit pärast pemetrekseedi infusiooni lõpetamist, 21-päevase tsükli esimesel päeval. Enne ja/või pärast tsisplatiini manustamist peavad patsiendid saama sobivat antiemeetilist ravi ja piisavalt vedelikku (vt ka tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

Pemetrexed Mylan Pharma monoteerapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed Mylan Pharma soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisisesse infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Premedikatsiooni skeem

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada kortikosteroidi. Kortikosteroidi annus peab vastama 4 mg deksametasoonile, suu kaudu, kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitaamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust, ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B₁₂-vitaamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B₁₂-vitaamiini süste võib teha pemetrekseedi annustamise päeval.

Jälgimine

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\ 000$ rakku/mm³. Kreatiini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

Üldbilirubiin peab olema $\leq 1,5$ korda normi ülemisest piirist. Alkaalne fosfataas, aspartaataminotransferaas (ASAT või SGOT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda normi ülemisest piirist. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

Annuse korrigeerimine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taasalustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad Pemetrexed Mylan Pharma monoteerapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – hematoloogiline toksilisus	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv ≥ 50 000/mm ³	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000/mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000/mm ³ verejooksu puhul ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	50% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)

^a Need kriteeriumid vastavad *National Cancer Institute* (NCI) toksilisuse üldiste kriteeriumide (*Common Toxicity Criteria*, CTC v2,0; NCI 1998) definitsioonile ≥ CTC 2. astme verejooks.

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3. aste (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb pemetrekseed ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taas alustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

Tabel 2 – Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a, b}		
	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75% eelmisest annusest	75% eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest

^a NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Välja arvatud neurotoksilisus

Neurotoksilisuse korral soovitatakse Pemetrexed Mylan Pharma ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – Pemetrekseedi (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksilisus		
CTC^a aste	Pemetrekseedi annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0...1	100% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest
2	100% eelmisest annusest	50% eelmisest annusest

^a NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

Pemetrexed Mylan Pharma-ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekivad pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud; pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kliinilised uuringud ei ole näidanud, et 65-aastased või vanemad patsiendid oleksid kõrvaltoimetest enam ohustatud kui nooremad. Annuseid ei ole vaja vähendada teisiti kui noorematel patsientidel.

Lapsed

Puudub Pemetrexed Mylan Pharma asjakohane kasutus lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid

(Standardne Cockrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna Tc^{99m}-DPTA seerumi kliirensi meetodil): pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatuna neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga ≥ 45 ml/min rohkem annuse kohandamisi kui teised patsiendid. Pemetrekseedi kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on seni andmeid puudulikult, mistõttu neil ei soovitata pemetrekseedi kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) või üldbilirubiini ning pemetrekseedi farmakokineetika vahel ei ole täheldatud mingeid seoseid. Kuid maksakahjustusega patsiente, kellel on bilirubiin $> 1,5$ korda normi ülemisest piirist ja/või aminotransferaas $> 3,0$ korda normi ülemisest piirist (ilma maksa metastaasideta) või $> 5,0$ korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

Manustamisviis

Pemetrexed Mylan Pharma käsitlemis- või manustamiseelsed ettevaatusabinõud, vt lõik 6.6.

Pemetrexed Mylan Pharma't tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval. Juhised ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi funktsiooni, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisus nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes jälgida ning pemetrekseedi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvu ja maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B₁₂-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste, sh neutropeenia, febrilise neutropeenia ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenia vähenemist. Seega tuleb kõiki pemetrekseediga ravitavaid patsiente juhendada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutama foolhapet ja B₁₂-vitamiini (vt lõik 4.2).

Eelnevalt kortikosteroidravi mittesaanud patsientidel on täheldatud nahareaktsioone. Eelravi deksametasooniga (või selle ekvivalendiga) võib vähendada nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

Kuna uuritud patsientide hulk kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on ebapiisav, siis pemetrekseedi ei soovitata nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.2).

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaksid hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape ($> 1,3$ g ööpäevas) 2 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi ravile määratud kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid peavad katkestama pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVA-de kasutamise vähemalt 5 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon või eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarnefroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarnefroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkruta diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

Õõnevedelike – nt pleuraefusiooni ja astsiidi korral – toime pemetrekseedile ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pemetrekseediga läbi viidud II faasi uuringus 31 stabiilse õõnevedelikega soliidtuumoriga patsiendil, näidati, et erinevusi pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle õõnevedelikke ei olnud dreneeritud, ei olnud. Seega võib kaaluda õõnevedelike dreneerimist enne pemetrekseedi manustamist, kuid see ei pruugi olla vajalik.

Kuna pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on seedetraktile toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordneerida adekvaatset antiemeetilist ravi ja manustada piisavalt vedelikku.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga esines tõsiseid kardiovaskulaarseid atakke aeg-ajalt, sh müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarset atakki, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. Enamus patsientidest, kel neid atakke täheldati, omasid eelnevalt kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (vt lõik 4.8).

Vähihaigetel esineb tavaliselt nõrgenenud immuunvastus, mistõttu ei soovitata samaaegselt kasutada nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda last mitte eostada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Fertiilses eas naised peavad pemetrekseedi ravi ajal rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

Kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või pärast ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleb olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Eelnevalt nädalaid või aastaid kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

Pemetrexed Mylan Pharma 100 mg sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pemetrexed Mylan Pharma 500 mg sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pemetrexed Mylan Pharma 1000 mg sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 5,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, plaatinaühendid, tsüklosporiin) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Teiste tubulaarselt erituvate ravimite (nt probenetsiid, penitsilliin) samaaegne manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel võivad mittesteroidse põletikuvastase aine (MSPVA, nagu ibuprofeen > 1600 mg ööpäevas) suured annused ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suuremad annused vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ning selle tagajärjel suurendada pemetrekseedi kõrvalnähtude esinemissagedust. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) manustatakse samaaegselt pemetrekseediga suuremates annustes MSPVA-sid või atsetüülsalitsüülhapet.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaks vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVA-de (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe kasutamist suuremates annustes 2 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

Andmete puudumise tõttu võimaliku koostoime suhtes pikema eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVA-dega, nagu piroksikaam või rofekoksiib, tuleb kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmine katkestada vähemalt 5 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4). Kui MSPVA-de samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti toksilisuse ilmingute suhtes.

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksaensüümide mõjul. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et pemetrekseed ei põhjusta oletatavasti CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ja CYP1A2 poolt metaboliseeritavate ravimite metaboolse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist.

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

Kuna vähihaigetel esineb kõrge tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulaatiivset ravi. Kuna verehüübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoime, siis tuleb INR-i (*International Normalised Ratio*/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) sagedamini jälgida, kui patsienti on otsustatud samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega ravida.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud: kollapalaviku vaktsiin – fataalse generaliseerunud vaktsineerimisjärgse haigestumise oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav: nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt. Tuleb kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad pemetrekseedi ravi ajal rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetilisel kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel soovatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte eostada. Soovatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguuhtest.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada tõsiseid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas pemetrekseed eritub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule. Pemetrekseedi ravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kuna pemetrekseedi ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseed võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisuse, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisuse, aminotransferaaside aktiivsuse tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool esitatud tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusastmed, mida on täheldatud > 5%-l 168-st mesotelioomi patsiendist, kes said randomiseeritult tsisplatiini ja pemetrekseedi, ning 163-st mesotelioomiga patsiendist, kes said randomiseeritult ainult tsisplatiini. Mõlemad ravigrupid hõlmasid eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsiente, kes said lisaks vajalikul määral foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

Kõrvaltoimed

Hinnanguline esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed/tsisplatiin		Tsisplatiin	
			N = 168		N = 163	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukotsüütide	53,0	14,9	16,6	0,6

		vähene mine				
		Hemoglobiini vähene mine	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombotsüütide vähene mine	23,2	5,4	8,6	0,0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon	6,5	4,2	0,6	0,6
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Sensorne neuropaatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Sage	Maitsetundlikkuse häired	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit	5,4	0,0	0,6	0,0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksendamine	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiit/farüingiit	23,2	3,0	6,1	0,0
		Iiveldus	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Kõhukinnisus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Sage	Düspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeetsia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiini sisalduse tõus	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiini kliirensi vähene mine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	47,6	10,1	42,3	9,2

* Toksilisuse erinevate astmete kohta vt NCI CTC 2. versiooni, v.a. terminit "kreatiini kliirensi vähene mine".

** Mis on tuletatud terminist "neerude ja kuseteede häired".

*** Vastavalt NCI CTC-le (v2,0; NCI 1998) tuleb maitsetundlikkuse häiret ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5%-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti $\geq 1\%$ -l ja $\leq 5\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid: neerupuudulikkus, infektsioon, palavik, febriline neutropeenia, ASAT, ALAT ja GGT tõus, urtikaaria ning valu rinnus.

Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti $< 1\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid arütmia ja motoorne neuropaatia.

Alljärgnevas tabelis on esitatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on registreeritud $> 5\%$ -l 265-st patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud gruppi, milles manustati ainult pemetrekseedi koos foolhappe ja B₁₂-vitamiiniga, ja 276-st patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud ainult dotsetakseeli gruppi. Kõigil patsientidel oli diagnoositud lokaalselt progresseerunud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk ning nad olid saanud eelnevat keemiaravi.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed		Dotsetakseel	
			N = 265		N = 276	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukotsüütide vähenemine	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiini vähenemine	19,2	4,2	22,1	4,3
	Sage	Trombotsüütide vähenemine	8,3	1,9	1,1	0,4
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksendamise	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiit/farüngiit	14,7	1,1	17,4	1,1
		Iiveldus	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Sage	Kõhukinnisus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	SGPT (ALAT) tõus	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (ASAT) tõus	6,8	1,1	0,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ketendus	14,0	0,0	6,2	0,0
	Sage	Sügelus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeetsia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	34,0	5,3	35,9	5,4
	Sage	Palavik	8,3	0,0	7,6	0,0

* Toksilisuse iga astme kohta vt NCI CTC 2. versiooni.

** Vastavalt NCI CTC (v2,0; NCI 1998) tuleb alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5%-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseediga.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisusteks, mida registreeriti $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, olid neutropeeniata infektsioon, febrilne neutropeenia, allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, kreatiniini taseme tõus, motoorne neuropaatia, sensoorne neuropaatia, *erythema multiforme* ja kõhuvalu.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisuseks, mida registreeriti $< 1\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, oli supraventrikulaarne arütmia.

Kolme pemetrekseedi monoteeraapia 2. faasi uuringu (n = 164) integreeritud tulemused ja ülal kirjeldatud pemetrekseedi monoteeraapia 3. faasi uuringu tulemused olid kliiniliselt oluliste 3. ja 4. astme laboratoorsete toksilisusenähtude poolest sarnased, v.a. neutropeenia (vastavalt 12,8% ja 5,3%) jaalaniinaminotransferaasi tõus (vastavalt 15,2% ja 1,9%). Need erinevused olid arvatavasti tingitud patsientide populatsioonierinevustest, sest 2. faasi uuringud hõlmasid nii eelneva keemiaravita kui ka tõhusalt eelravitud rinnanäärmevähiga patsiente, kellel esinesid eelnevalt maksa metastaasid ja/või kõrvalkaldeid maksafunktsiooni testides enne ravi.

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, millel arvati võimalikku seost uuringuravimiga ja mida täheldati rohkem kui 5%-l 839-st mitteväikerakk-kopsuvähki (MVRKV) põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, ja 830-st MVRKV põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja gemtsitabiini rühma. Kõik

patsiendid said uuringuravimit esialgse ravina lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV puhul ning mõlema ravirühma patsiendid said täiendavat ravi foolhappe ja B₁₂-vitamiiniga.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed/tsisplatiin		Gemtsitabiin/tsisplatiin	
			N = 839		N = 830	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini vähenemine	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropeenia/ granulotsütopeenia	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukopeenia	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombotsütopeenia	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Maitseaistingu häired	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksendamise	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Kõhukinnisus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiit/farüngiit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Kõhulahtisus ilma kolostoomita	12,4	1,3	12,8	1,6
	Sage	Düspepsia/ kõrvetised	5,2	0,1	5,9	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Sage	Lööve/ketendus	6,6	0,1	8,0	0,5
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiniini taseme tõus	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-väärtused < 0,05 võrreldes pemetrekseedi/tsisplatiini gemtsitabiini/tsisplatiiniga Fisheri täpsustesti abil.

** Toksilisuse iga astme kohta vt NCI CTC (v2,0; NCI 1998).

*** Vastavalt NCI CTC-le (v2,0; NCI 1998) tuleb maitseaistingu häireid ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5%-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtudena, mida täheldati sagedusega $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid ASAT tõus, ALAT tõus, infektsioon, febriline neutropeenia, neerupuudulikkus, palavik, dehüdratsioon, konjunktiviit ja kreatiniini kliirensi vähenemine. Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtumitena, mida täheldati sagedusega < 1% patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid GGT tõus, rindkerevalu, arütmia ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt olulised toksilised toimed olid soolises lõikes ühesugused kogu patsientide populatsioonis, kes said pemetrekseedi ja tsisplatiini.

Järgnevas tabelis on toodud nende uuringuravimiga võimalikult seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on kirjeldatud rohkem kui 5%-l 800-st patsiendist, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi monoterapiat, ja 402-st patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot pemetrekseedi monoterapiat säilitusraviks kasutamise uuringus (uuring JMEN: N:663) ja jätkama pemetrekseediga säilitusravi (PARAMOUNT: N=539) uuringus. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud IIIB või IV astme mitteväikerakk-kopsuvähk ja nad olid eelnevalt saanud platinapreparaati sisaldavat keemiaravi. Mõlema uuringurühma patsiendid said lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed***		Platseebo***	
			N = 800		N = 402	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini sisalduse langus	18,0	4,5	5,2	0,5
	Sage	Leukotsüütide arvu vähenemine	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiilide arvu vähenemine	8,4	4,4	0,2	0,0
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	17,3	0,8	4,0	0,2
		Isutus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Sage	Oksendamine	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiit/stomatiit	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	ALAT (SGPT) aktiivsuse tõus	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT (SGOT) aktiivsuse tõus	5,9	0,0	1,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ketendus	8,1	0,1	3,7	0,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	7,6	0,9	1,7	0,0
	Sage	Valu	24,1	5,3	10,9	0,7
		Turse	7,6	0,9	4,5	0,0
Neerude häired	Sage	Neerude häired****	5,6	0,0	1,5	0,0

Lühendid: ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; CTCAE = kõrvaltoime üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*); NCI = *National Cancer Institute*; SGOT = seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-aminotransferaas; SGPT = seerumi glutamaat-püruvaat-aminotransferaas.

* Esinemissageduste definitsioon: väga sage - $\geq 10\%$; sage - $>5\%$ ja $< 10\%$. Selle tabeli puhul kasutati 5% äralõiget (*cutoff*), et lisada kõik kõrvaltoimed, mis loeti võimalikult seotuks pemetrekseediga.

** Vt iga toksilisuse astme NCI CTCAE kriteeriumid (versioon 3.0; NCI 2003). Näidatud teatise määrad on vastavuses CTVAE versiooniga 3.0.

*** Integreeritud kõrvaltoimete tabelis on kombineeritud uuringute JMEN pemetrekseedi säilitusravi (N=663) ja PARAMOUNT pemetrekseedi jätkuv säilitusravi (N=539) tulemused.

**** Kombineeritud termin hõlmab seerumi/vere kreatiniini sisalduse tõusu, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, neerupuudulikkust ja neerude/genitourinaarseid häireid.

Mis tahes raskusastme kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: febrilne neutropeenia, infektsioon, trombotsüütide arvu langus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, alopeetsia, kihelus/sügelus, palavik (neutropeenia puudumisel), silma pindmine haigus (sh konjunktiviit), suurenenud pisaravool, peeringlus ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati <1% patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, multiformne erüteem, supraventrikulaarne arütmia ja kopsu trombemboolia.

Ohutust hinnati patsientidel, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi (N=800). Kõrvaltoimete esinemissagedust hinnati patsientidel, kes said ≤ 6 tsükli pemetrekseedi säilitusraviks (N=519), ning seda võrreldi patsientidega, kes said > 6 tsükli pemetrekseedi (N=281). Kõrvaltoimete (kõik astmed) suurenemist täheldati pikemaajalise ekspositsiooni korral. Olulist võimalikult uuringuravimiga seotud 3./4. astme neutropeenia esinemissageduse tõusu täheldati pemetrekseedi pikema avaldumise puhul (≤ 6 tsükli: 3,3%, ≤ 6 tsükli: 6,4%: $p=0,046$). Pikemaajalise kasutamise puhul ei täheldatud ühegi üksiku 3./4./5. astme kõrvaltoime osas statistiliselt olulisi erinevusi.

Aeg-ajalt registreeriti pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal, tavaliselt teise tsütotoksilise ainega koosmanustamise korral, tõsiseid kardiovaskulaarseid ja tserebrovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkti, stenokardiat, ajuinsulti ja transitoorset ajuisheemiat. Enamusel patsientidest, kellel neid atakke täheldati, esinesid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskifaktorid.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati harva hepatiiti, potentsiaalselt tõsist.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati aeg-ajalt pantsütopeeniat.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud koliiti (sealhulgas intestinaalne ja rektaalne veritsus, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga, soole mulgustumine, soolekärbus ja tüfliit).

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ka interstitsiaalset pneumoniiti koos hingamispuudulikkusega, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud tursete teket.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ösofagiiti/kiiritusösofagiiti.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga on sageli teatatud sepsisest, mis mõnel juhul on surmaga lõppenud.

Turuletulekujärgselt täheldati pemetrekseediga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on teatatud hüperpigmentatsioonist.

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on aeg-ajalt teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist (esinemissagedus „teadmata“).

Kiiritusravi saanud patsientidel on aeg-ajalt täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või pärast ravi pemetrekseediga või selle ajal (vt lõik 4.4).

Eelnevalt kiiritusravi saanud patsientidel on harva täheldatud kiiritusravist tingitud löövet (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on kirjeldatud perifeerse isheemia juhtusid, mis on mõnikord põhjustanud jäseme nekroosi.

Harva on teatatud bulloosete seisundite esinemisest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist, mis mõnedel juhtudel on olnud surmaga lõppevad.

Harva on pemetrekseediga ravitud patsientidel teatatud immuunvahendatud hemolüütilisest aneemiast.

Harva on teatatud anafülaktilisest šokist.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud peamiselt alajäsemete erütematoosset ödeemist. Teadmata esinemissagedusega on teatatud naha ja/või nahaaluskoe infektsioossetest ja mitteinfektsioossetest häiretest (nt äge bakteriaalne naha ja nahaaluskoe põletik, pseudotselluliit, dermatiit).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral täheldatud sümptomiteks on neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, mukosiit, sensoorne polüneuropaatia ja lööve. Üleannustamise komplikatsioonina on oodata luuüdi supressiooni, mille tunnusteks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Lisaks võib esineda infektsioon, millega võivad kaasneda palavik, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannuse kahtluse korral tuleb patsiendil verepilti jälgida ning vajadusel toetav ravi ordneerida. Pemetrekseedi üleannuse ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04.

Pemetrexed Mylan Pharma (pemetrekseed) on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiidribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuetsünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestmam toime maliigsetes rakkudes.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseediga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (vt lõik 4.2).

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesoteliomiga, eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustati pemetrekseedi ja tsisplatiini või ainult tsisplatiini, näitas, et patsientidel, keda raviti pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga, esines kliiniliselt märkimisväärne 2,8-kuuline paremus keskmise elulemuse osas, võrreldes tsisplatiini monoterapiat saanutega.

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt väikeses annuses foolhapet ja B₁₂-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid

randomiseeritult määratud uuringuravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused:

Pemetrekseedi pluss tsisplatiini efektiivsus, võrreldes tsisplatiiniga, pleura maliigse mesotelioomi korral

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
	Pemetrekseed/ tsisplatiin N = 226	Tsisplatiin N = 222	Pemetrekseed/ tsisplatiin N = 168	Tsisplatiin N = 163
Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	12,1 (10,0 ... 14,4)	9,3 (7,8 ... 10,7)	13,3 (11,4 ... 14,9)	10,0 (8,4 ... 11,9)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,020		0,051	
Mediaanne aeg tuumori progressioonini (kuud) (95% CI)	5,7 (4,9 ... 6,5)	3,9 (2,8 ... 4,4)	6,1 (5,3 ... 7,0)	3,9 (2,8 ... 4,5)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud) (95% CI)	4,5 (3,9 ... 4,9)	2,7 (2,1 ... 2,9)	4,7 (4,3 ... 5,6)	2,7 (2,2 ... 3,1)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,001		0,001	
Üldine ravivastus** (95% CI)	41,3% (34,8 ... 48,1)	16,7% (12,0 ... 22,2)	45,5% (37,8 ... 53,4)	19,6% (13,8 ... 26,6)
Fisheri täpne p-väärtus*	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall.

* p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

** Pemetrekseed/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167).

Kopsuvähi sümptomite skaalat kasutades ilmnes, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesotelioomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine kui ainult tsisplatiini harus (218 patsienti). Samuti täheldati kopsufunktsiooni testide statistiliselt märkimisväärseid erinevusi. Raviharud eristusid seeläbi, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesotelioomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetrekseediga. Pemetrekseedi annuses 500 mg/m² uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesotelioomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1%.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev multiitsentriline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kauglearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust – pemetrekseedi patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (*Intent To Treat*, ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev keemiaravi ei sisaldanud pemetrekseedi. MVRKV histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetrekseedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n=399; 9,3 *versus* 8,0 kuud, korrigeeritud HR = 0,78; 95% CI = 0,61...1,00; p = 0,047), kusjuures lamerakk-kartsinoomi histoloogia korral oli eelis dotsetakseeli kasuks (n = 172; 6,2 *versus* 7,4 kuud, korrigeeritud HR = 1,56; 95% CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetrekseedi ohutusprofiili osas.

Ühest erinevast randomiseeritud 3. faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetrekseedi efektiivsusandmed (üldine elulemus, progressioonivaba elulemus) on samasugused nii neil patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui neil, kes olid ilma eelneva dotsetakseeli ravita (n = 540).

Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientidel ITT populatsioonil

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan (k.)	8,3	7,9
• 95% CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
• HR	0,99	
• HR 95% CI	(0,82 ... 1,20)	
• Mittehalmemuse p-väärtus (HR)	0,226	
Progressioonivaba elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• Keskmise	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82 ... 1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF – kuud)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71 ... 0,997)	
Vastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
• Vastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9 ... 13,2)	8,8 (5,7 ... 12,8)
• Haigus stabiilne (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riski suhtarv; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetrekseed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonil n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresuse (korrigeeritud riski suhtarvuga 0,94; 95% CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonil. Põhilisi efektiivsusjäreluste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (*Protocol Qualified*, PQ) populatsioonil. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsides ja toetavad AC kombinatsiooni mittehalmemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korrigeeritud riski suhtarv 1,04; 95% CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetrekseedi ja tsisplatiini puhul 30,6% (95% CI = 27,3...33,9) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 28,2% (95% CI = 25,0...31,4). PVE andmeid kinnitas osaliselt sõltumatu ülevaatus (ülevaatusseks valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

Üldisele elulemusele avalduva MVRKV histoloogia mõju analüüs näitas kliiniliselt olulisi erinevusi elulemusele, olenevalt histoloogiast – vt allpool esitatud tabelit.

Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid

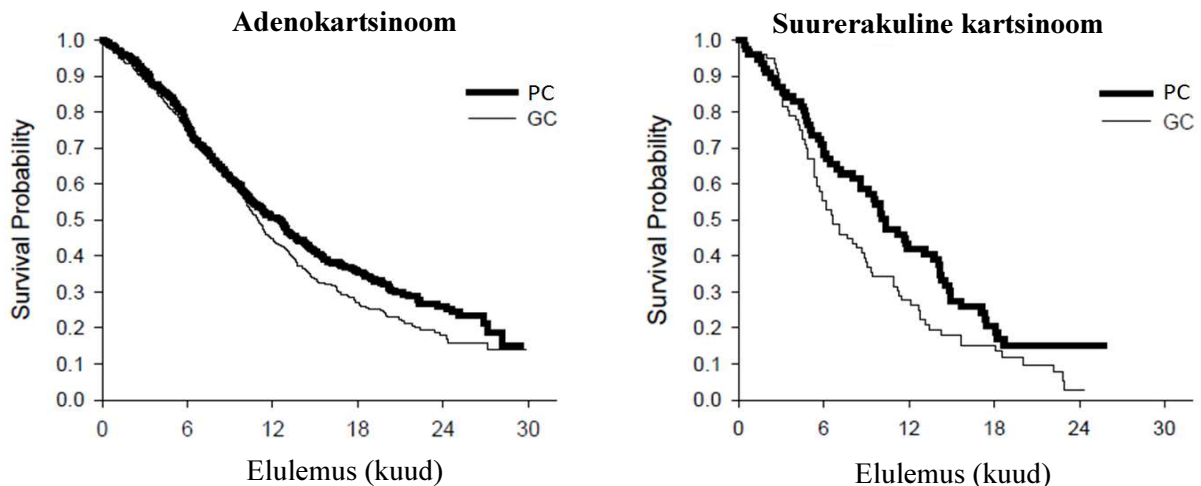
ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud riski suhtarv (95% CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		Gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8 ... 11,2)	n=862	10,3 (9,6 ... 10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84 ... 1,05)	0,259
Adenokartsinoom (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
Suurerakuline	10,4	n=76	6,7	n=77	0,67	0,027

(N=153)	(8,6 ... 14,1)		(5,5 ... 9,0)		(0,48 ... 0,96)	
Muud (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
Lamerakuline (N=473)	9,4 (8,4 ... 10,2)	n=244	10,8 (9,5 ... 12,1)	n=229	1,23 (1,00 ... 1,51)	0,050

Lühendid: CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatsus; N = kogu populatsiooni suurus.

^a Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riski suhtarvu kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ($p < 0,001$).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Vertikaalteljel: tõenäoline elulemus.

Histoloogilistes alarühmades puudusid kliiniliselt olulised erinevused pemetekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni ohutusprofiilis.

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid vähem vereülekanedeid (16,4% versus 28,9%, $p < 0,001$), erütrotsüütide ülekanedeid (16,1% versus 27,3%, $p < 0,001$) ja trombotsüütide ülekanedeid (1,8% versus 4,5%, $p=0,002$). Samuti vajasid need patsiendid vähem erütropoetiini/darbopoetiini (10,4% versus 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%, $p=0,004$) ja rauapreparaatide (4,3% versus 7,0%, $p=0,021$) manustamist.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi

JMEN

Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetekseedi säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsükli esmavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetrekseedi sisaldavat esmavaliku ravi ei kasutatud. Kõikidel sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ECOG jõudlusvõime 0 või 1. Patsiendid said säilitusravi kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust mõõdeti alates randomiseerimise hetkest pärast esmavaliku ravi (induktsioonravi) lõppemist. Patsiendid said keskmiselt 5 tsükli säilitusravi pemetekseedi ja 3,5 tsükli platseebot. ≥ 6 ravitsükli pemetekseediga sai kokku 213 patsienti (48,3%) ja ≥ 10 ravitsükli pemetekseedi sai kokku 103 patsienti (23,4%).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes ($n = 581$, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95% CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi.

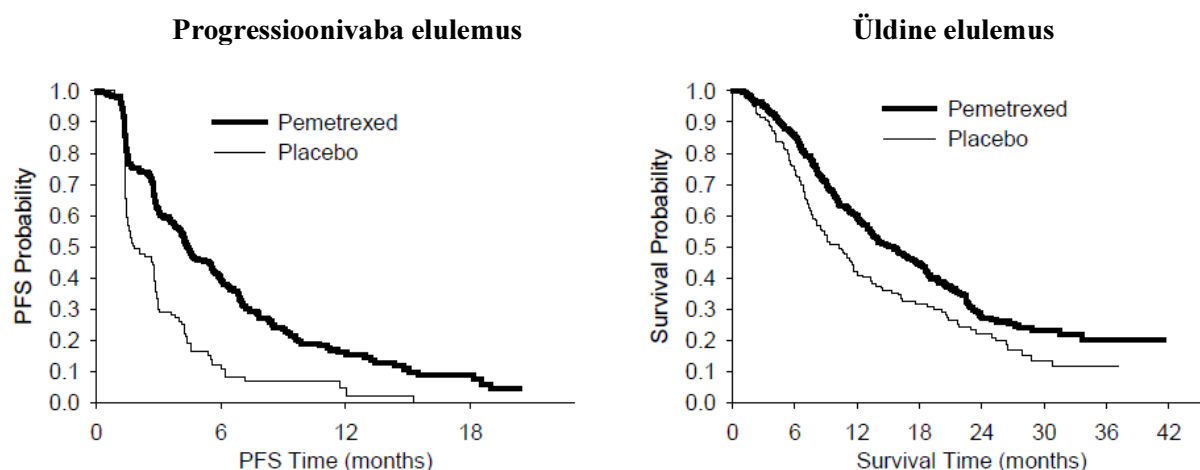
Üldise elulemuse mediaan kõikidel uuringus osalenutel (n = 663) oli 13,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95; p = 0,01192).

Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,47, 95% CI = 0,37...0,60, p = 0,00001. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 481) oli üldise elulemuse mediaan 15,5 kuud pemetrekseedi rühmas ja 10,3 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,70, 95% CI = 0,56...0,88, p = 0,002). Kui induktsioonfaas kaasa arvata, oli muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel üldise elulemuse mediaan 18,6 kuud pemetrekseedi rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 0,71, 95% CI = 0,56...0,88, p = 0,002).

Lamerakulise histoloogiaga patsientidelt saadud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse tulemused ei näidanud pemetrekseedi eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetrekseedi ohutusprofili kliiniliselt olulisi erinevusi.

JMEN: Kaplani-Meieri graafikud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse kohta pemetrekseedi võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel



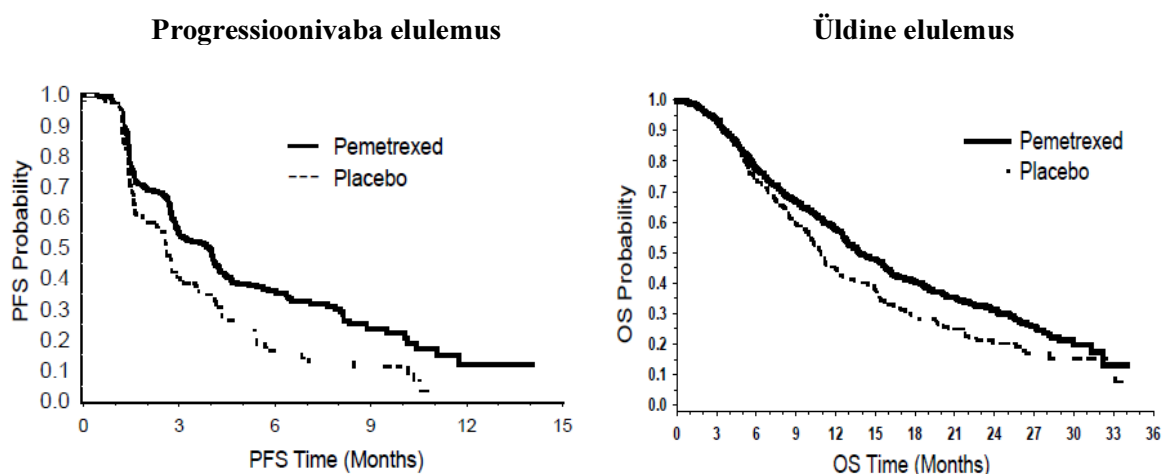
PARAMOUNT

Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC-ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga. Pemetrekseedi + tsisplatiiniga induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravile randomiseeritud patsientidest saavutas 44,9% täieliku/osalise ravivastuse ning 51,9% patsientidest saavutas ravivastusena haiguse stabiliseerumise. Säilitusraviks randomiseeritud patsientidel oli nõutav ECOG sooritusstaatus 0 või 1. Mediaanne aeg pemetrekseedi + tsisplatiin induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupid. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsüklit pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsüklit platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1%), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS-i osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebogrupiga (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskide suhe = 0,64, 95% CI = 0,51...0,81, p = 0,0002). Sõltumatult hinnatud patsientide andmed kinnitavad PFS osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (möödetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi + tsisplatiini esimese rea ravina induktsioonravist) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskide suhe = 0,59 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskisuhe = 0,78, 95%CI=0,64...0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7% pemetrekseedi grupi patsientidest elus või väljunud jälgimise ajal uuringust, võrreldes 21,7% platseebogrupi patsientidega. Pemetrekseedi suhteline raviefekt oli kõikide alagruppide vahel kooskõlas (sh haiguse staadium, induktsioonravi vastus, ECOG PS, suitsetamine, sugu, histoloogia ja vanus) ning sarnane sellega, mida täheldati korrigeerimata OS ja PFS analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebogrupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi + tsisplatiini esimese rea induktsioonravist oli OS mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskisuhe = 0,78, 95% CI = 0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseedi grupis 64,3% ja platseebogrupis 71,7%.

PARAMOUNT: Kaplan Meieri diagramm - progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS) jätkuva pemetrekseedi säilitusravi *versus* platseebo kasutamisel MVRKV patsientidel, kellel on muu kui valdavalt lamerakuline histoloogia (hinnatud alates randomiseerimisest)



Pemetrekseedi säilitusravi ohutusprofiilid olid kahes uuringus (JMEN ja PARAMOUNT) sarnased.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast selle manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjutanud märkimisväärselt valguseunduvust. Pemetrekseedi metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseedi elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90% annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseedi eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens 90 ml/min) patsientidel 3,5 tundi. Kliirens võib samal patsiendil 19,3% ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samaaegselt manustatav tsisplatiin ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B₁₂-vitamiini lisamine ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pemetrekseedi manustamine tiinetele hiirtele põhjustas embrüonaalse elulemuse langust, loote kaalu langust, mõnede skeletistruktuuride mittetäielikku luustumist ja suulaelõhet.

Pemetrekseedi manustamine isastele hiirtele põhjustas reproduktsioonitoksilisust, mis avaldus viljakuse languse ja testiste atroofiana. Üheksa kuud veenisiseid boolussüste saanud jahikoortel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada meeste fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei uuritud.

Pemetrekseedi mutageensust ei tuvastatud *in vitro* kromosomaalaberratsiooni testis hiina hamstri munasarjarakuga ega Ames testis. Hiirtega läbiviidud *in vivo* mikrotouma testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Teiste sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
100 mg: 3 aastat
500 mg: 3 aastat
1000 mg: 3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja infusioonilahus

Nõuetekohasel valmistamisel ei sisalda pemetrekseedi manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja infusioonilahus mingeid mikroobivastaseid säilitusaineid. Pemetrekseedi manustamiskõlblikuks muudetud lahuse ja infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasist viaal, millel on kummikork (bromobutüül- või klorobutüülelastomeer, teflonkattega), alumiiniumist kaas ja valkjas eemaldatav kate; viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi.

25 ml I tüüpi klaasist viaal, millel on kummikork (bromobutüül- või klorobutüülelastomeer, teflonkattega), alumiiniumist kaas ja sinine eemaldatav kate; viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi.

50 ml I tüüpi klaasist viaal, millel on kummikork (bromobutüül- või klorobutüülelastomeer, teflonkattega), alumiiniumist kaas ja roheline eemaldatav kate; viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

1. Pemetrekseedi manustamiskõlblikuks muutmisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutada aseptilist tehnikat.
2. Arvutada välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Mylan Pharma viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

3. 100 mg viaalid

Muuta manustamiskõlblikuks 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saadakse lahus, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml. Keerutada õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, kusjuures värvus ei mõjuta kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,6...7,8.

Lahust tuleb veel lahjendada.

Olenevalt kehapinnast ning kasutades annust kuni 1700 mg, on manustamiskõlblikuks muudetud ja edasisel lahjendamisel saadud lahuse osmolaalsus vahemikus 280 ja 500 milliosmooli/kg.

500 mg viaalid

Muuta manustamiskõlblikuks 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saadakse lahus, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml. Keerutada õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, kusjuures värvus ei mõjuta kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,6...7,8.

Lahust tuleb veel lahjendada.

Olenevalt kehapinnast ning kasutades annust kuni 1700 mg, on manustamiskõlblikuks muudetud ja edasisel lahjendamisel saadud lahuse osmolaalsus vahemikus 280 ja 500 milliosmooli/kg.

1000 mg viaalid

Muuta manustamiskõlblikuks 1000 mg viaali sisu 40 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saadakse lahus, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml. Keerutada õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, kusjuures värvus ei mõjuta toote kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

Olenevalt kehapinnast ning kasutades annust kuni 1700 mg, on manustamiskõlblikuks muudetud ja edasisel lahjendamisel saadud lahuse osmolaalsus vahemikus 280 ja 500 milliosmooli/kg.

4. Vastav kogus manustamiskõlblikuks muudetud pemetrekseedi lahust tuleb edasi lahjendada ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.

5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja poliolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid kontrollida lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ainete nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel: nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainete puhul.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

100 mg: 904716
500 mg: 904916
1000 mg: 904816

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.03.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.12.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020