

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Üks vial sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Üks vial sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 6.6) sisaldab üks vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom
Pemetrexed Baxter kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava pleura maligne mesoteliomiga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt keemiaravi saanud.

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

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

Pemetrexed Baxter'i 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

Pemetrexed Baxter'it tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine

Pemetrexed Baxter kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrexed Baxter'i soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisisesel 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 Baxter monoteeraapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on Pemetrexed Baxter'i soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisisesel 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) multivitamiini. 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-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B₁₂-vitamiini 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.

Kreatiniini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min.

Üldbilirubiin peab olema $\leq 1,5$ korda normi ülemisest piirist. Alkaalne fosfataas (AP), 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 kohandamine 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 Baxter'i monoteeraapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

Tabel 1 – Annuse muutmise tabel Pemetrexed Baxter'i (üksi 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 Pemetrexed Baxter kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii Pemetrexed Baxter kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000 /mm ³ veritsuse puhul ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	50 % eelmisest annusest (nii Pemetrexed Baxter 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 veritsus.

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3. aste (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb Pemetrexed Baxter 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 Pemetrexed Baxter'i (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	Pemetrexed Baxter'i 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 Baxter'i ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – Pemetrexed Baxter'i (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksilisus		
CTC^a aste	Pemetrexed Baxter'i 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)

Ravi Pemetrexed Baxter'iga tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Lapsed

Puudub Pemetrexed Baxter'i asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid (standardne Cockcrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna Tc99m-DPTA seerumi kliirensi meetodil)

Pemetrekseid elimineerub eeskätt muutumatuna neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga ≥ 45 ml/min rohkem annuse kohandamisi kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid. Pemetrekseedi kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on seni andmeid puudulikult, mistõttu seda ravimit ei soovitata nendel 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 spetsiifiliselt uuritud.

Manustamisviis

Pemetrexed Baxter on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Pemetrexed Baxter'it tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Ettevaatusabinõusid, mida tuleb järgida enne Pemetrexed Baxter'i käsitlemist või manustamist, ning Pemetrexed Baxter'i manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseid võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisuse nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida 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 arvul 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 kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada 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 või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peavad hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape ($> 1,3$ g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedi ravile määratud kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid peavad katkestama pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVA-de kasutamise vähemalt 5 päeva enne, 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, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkruta diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, 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 raskeid 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. Suguküpsel mees peab soovitada ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseediga ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

Kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale 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.

Abiained

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,7 %-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 ravimpreparaatide (nt aminoglükosiidide, lingudiureetikumide, plaatinaühendite, tsüklosporiini) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

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

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel mittesteroidse põletikuvastase aine (MSPVA nagu ibuprofeen > 1600 mg ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi kõrvaltoimete 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) vältida samaaegset pemetrekseedi ja MSPVA-de (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe kasutamist suuremates annustes 2 päeva enne, manustamise päeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

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

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 ainete 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 vaksineerimisjärgse 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. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Fertiilses eas naised peavad pemetrekseediga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid.

Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning last mitte viljastada.

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 imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule. Ravi ajaks pemetrekseediga 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 on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisus, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotransferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel kas monoterapias või kombinatsioonis tsisplatiiniga olulistest registreerimisuuringutes (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ning turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: 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 rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Erineva raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedused hoolimata põhjuslikust seosest, mida on täheldatud olulistes registreerimisuringutes: JMEI (pemetrekseed vs. dotsetakseel), JMDB (pemetrekseed ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin, JMCH (pemetrekseed pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseed pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüingiit	Sepsis ^b			Dermohüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiinisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsüütide arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetuse- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus Maitsehäire	Tserebrovaskulaarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv keratokonjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				
Südame häired		Südamepuudulikkus Arütmia	Müokardiinfarkt Koronaartõbi Stenokardia Supraventrikulaarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia Interstitsiaalne pneumoniit ^{b,d}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Koliit ^e Pärasoole verejooks Ösofagiit			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi		Hepatiit		

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
		aminotransfer aasi aktiivsuse suurenemine				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Multiformne erüteem Urtikaaria Hüperpigmentatsioon Sügelus Alopeetsia		Erüteem	Toksiline epidermaalne nekroolüüs ^b Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudotsellulii t Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiini kliirensi vähenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Rindkerevalu Püreeksia Valu Turse Limaskestapõletik				
Uuringud		Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiirituspneumoniit Kiiritusösofagiit	Kiirituskahjustuse taastekkefenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt jalgadel

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 riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 kaasnedada palavik, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannuse kahtluse korral tuleb patsiendil verepilti jälgida ning vajadusel toetav ravi ordineerida. Pemetrekseedi üleannuse ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi / foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

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 glütsiinamiid- ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi (*de novo*) folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamatsüntetaasi abil polüglutamataatideks. Polüglutamataadid 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. Polüglutamateeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam 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

Mesotelioom

Mitmekeskuseline, 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:

Tabel 5. Pemetrekseed 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 ^a	0,020		0,051	

	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Üldine ravivastus ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

^a p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

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

MVRKV (mitteväikerakk-kopsuvähk), teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust – pemetrekseedi kasutanud patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia 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).

Tabel 6. Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientide 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)	
▪ Mittehalvemuse p-väärtus (HR)	0,226	
Progressioonivaba elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
▪ Mediaan	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 = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes mitmekeskuselises, 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) MVRKV, näidati, et pemetrekseed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis 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 populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning 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.

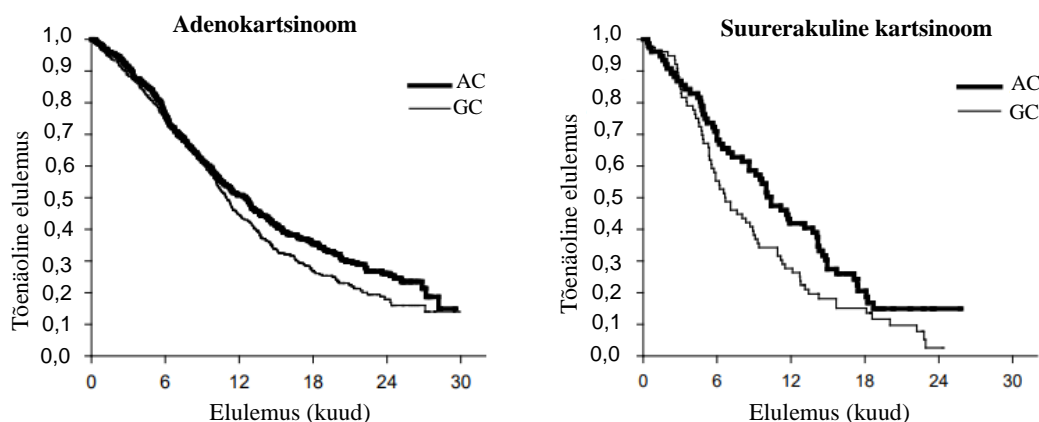
Tabel 7. Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riskitiheduste suhe (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 (N=153)	10,4 (8,6...14,1)	N=76	6,7 (5,5...9,0)	N=77	0,67 (0,48...0,96)	0,027
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 = ravikavatus; N = kogu populatsiooni suurus.

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

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetrekseedil koos tsisplatiiniga ohutusprofiilide kliiniliselt olulisi erinevusi.

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasisid vähem vereülekandeid (16,4 % *versus* 28,9 %, $p < 0,001$), erütrotsüütide ülekandeid (16,1 % *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) ja trombotsüütide ülekandeid (1,8 % *versus* 4,5 %, $p = 0,002$). Samuti vajasisid 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

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseedi-säilitusravi pluss primaarset toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebot pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV-ga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsüklit esmavaliku ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtasiini, paklitakseli või dotsetakseli. 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 tsüklit säilitusravi pemetrekseediga ja 3,5 tsüklit platseebot. ≥ 6 tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsüklit pemetrekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi 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 röntgenülevõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Üldise elulemuse (OS) 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; $p = 0,01192$).

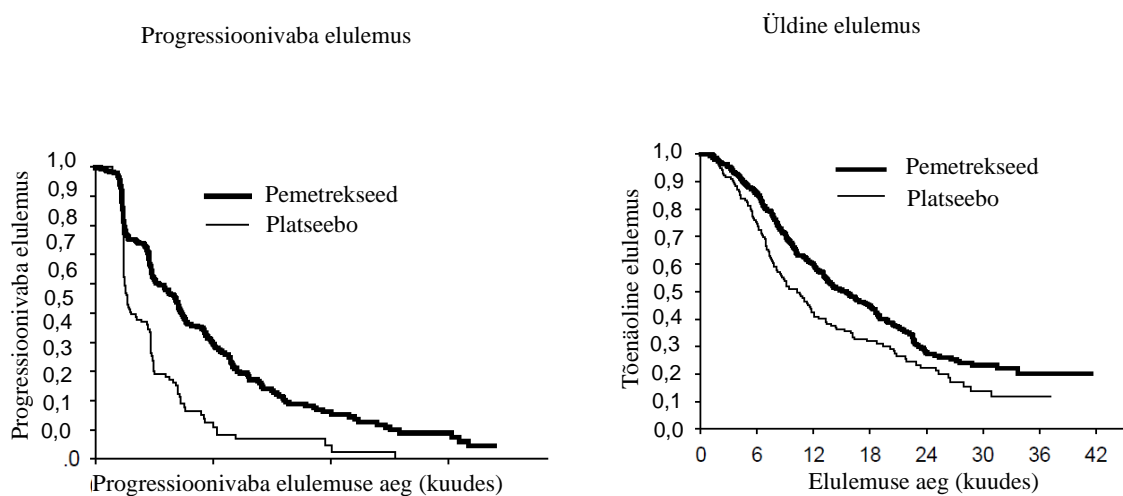
Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikeserakulise kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 430$, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemetrekseedi rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskitiheduste suhe = 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 induktsioonifaas 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 kasutamisel võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



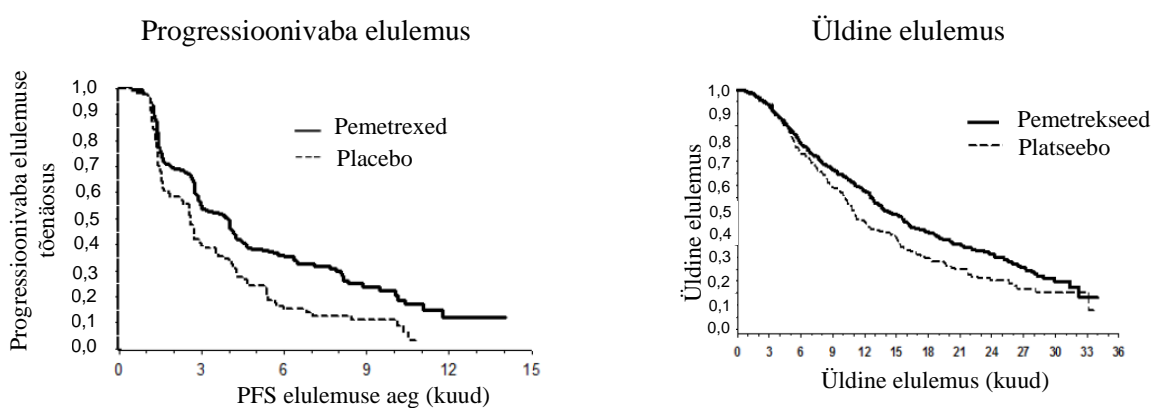
PARAMOUNT

Mitmekeskuseline 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 tsükli esimese rea kaksikravi pemetrekseedi kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseedi + tsisplatiini 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 + tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupis. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsükli pemetrekseediga säilitusravi ja 4 tsükli platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsükilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1%), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsükli 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 (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi + tsisplatiini esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskitiheduste 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, riskitiheduste suhe = 0,78, 95% CI = 0,64...0,96, p = 0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7% pemetrekseedi grupi patsientidest elus või jäid mingil põhjusel jälgimise ajal uuringust välja, võrreldes 21,7% platseebo-grupi 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 kasutanud patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebo grupi 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiiniga 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 platseebo grupis 71,7%.

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



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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoriga 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. Neerupuudulikkuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed 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 isashiirtele põhjustas reproduktsioonitoksilisust, mis avaldus viljakuse languse ja testiste atroofiana. Üheksa kuud veenisiseseid boolussüste saanud jahikoertel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoje degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada meeste fertiilsust. Naiste fertiilsust ei uuritud.

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

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringer laktaat-süstelahuse ja Ringer'i süstelahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

18 kuud

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja infusioonilahused

Manustamiskõlblikuks muudetud pemetrekseedi ja infusioonilahuste kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril (2 °C...8 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

10 ml I tüüpi klaasist ja klorobutüülkummist korgiga suletud viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi. Pakendis 1 viaal.

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

50 ml I tüüpi klaasist ja klorobutüülkummist korgiga suletud viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi. Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutada aseptilist tehnikat.
2. Arvutada välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Baxter'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Lahustada 100 mg viaali sisu ilma säilitusaineta 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mille tulemusena saadakse lahus, mis sisaldab 25 mg/ml pemetrekseedi.

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Lahustada 500 mg viaali sisu ilma säilitusaineta 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mille tulemusena saadakse lahus, mis sisaldab 25 mg/ml pemetrekseedi.

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. Lahuse pH on 6,6...7,8. Lahust tuleb veel lahjendada.

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid visuaalselt 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 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 otsekohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1705/001

EU/1/22/1705/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1705/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT 100 mg ravimvorm

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Baxter 100 mg kontsentraadi pulber
pemetrekseed
i.v. kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrekseed

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Mannitool, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1705/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT 500 mg ravimvorm

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pemetrexed Baxter 500 mg kontsentraadi pulber
pemetrekseed
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber pemetrekseed

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pemetrexed Baxter ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Baxter'i kasutamist
3. Kuidas Pemetrexed Baxter'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pemetrexed Baxter'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pemetrexed Baxter ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Baxter on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

Pemetrexed Baxter'it kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi (see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

Pemetrexed Baxter'it kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kauglearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

Pemetrexed Baxter'it võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugle arenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

Pemetrexed Baxter'it kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kauglearenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Baxter'i kasutamist

Pemetrexed Baxter'it ei tohi kasutada

- kui olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga, siis peate Pemetrexed Baxter'i ravi ajaks imetamise katkestama.
- kui olete hiljuti saanud või teile hakatakse tegema vaktsinatsiooni kollapalaviku vastu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Baxter'i kasutamist pidage nõu oma arsti või haiglaapteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest võib-olla ei tohi teile Pemetrexed Baxter'it manustada.

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab Pemetrexed Baxter'it manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga madal, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiini, siis arst teeb kindlaks, kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

Kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, siis rääkige sellest arstile, sest seoses Pemetrexed Baxter'i raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Pemetrexed Baxter'iga võib see tekitada halva reaktsiooni.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud südamehaigus.

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, siis võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne Pemetrexed Baxter'i ravi algust.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, sest puudub selle kasutamiskogemus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Pemetrexed Baxter

Eelkõige rääkige oma arstile, kui te kasutate mis tahes ravimeid valu või põletiku (turse) vastu, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen). MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest Pemetrexed Baxter'i infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te tohite neid kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVA.

Palun öelge oma arstile või haigla apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**. Pemetrexed Baxter'i kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal Pemetrexed Baxter'i kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrexed Baxter'i ravi ajal ja 6 kuud pärast viimase raviannuse saamist peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui te imetate, pidage nõu oma arstiga.

Imetamine tuleb Pemetrexed Baxter'i kasutamise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Baxter'iga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Baxter'iga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi Pemetrexed Baxter'iga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Pemetrexed Baxter võib mõjutada laste saamise võimet. Enne ravi alustamist rääkige oma arstiga ja küsige nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pemetrexed Baxter võib teid tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

Pemetrexed Baxter sisaldab naatriumi

Pemetrexed Baxter 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pemetrexed Baxter 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,7 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pemetrexed Baxter'it kasutada

Pemetrexed Baxter'i annus on 500 milligrammi teie kehapinna iga ruutmeetri kohta. Teie keha pindala väljaarvutamiseks mõõdetakse teie pikkust ja kehakaalu. Arst kasutab teile vajaliku annuse väljaarvutamiseks teie keha pindala. Olenevalt teie vererakkude hulgast ja üldseisundist, võib annust kohandada või ravi edasi lükata. Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst on Pemetrexed Baxter'i pulbri seganud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

Pemetrexed Baxter'it manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui Pemetrexed Baxter'it kasutatakse koos tsisplatiiniga, siis:

Arst või haigla apteeker arvutab välja teile vajaliku annuse, lähtuvalt teie pikkusest ja kehakaalust. Ka tsisplatiini manustatakse veeniinfusioonina, ning seda tehakse ligikaudu 30 minutit pärast Pemetrexed Baxter'i infusiooni lõppu. Tsisplatiini infusioon kestab ligikaudu 2 tundi.

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid): arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 milligrammile deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne Pemetrexed Baxter'i ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid: arst määrab teile suukaudselt foolhapet (vitamiini) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord ööpäevas Pemetrexed Baxter'i kasutamise ajal. Enne Pemetrexed Baxter'i esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed Baxter'i viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed Baxter'i manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed Baxter'i 3 ravikuurile) tehakse teile B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi) süst. B₁₂-vitamiini ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui täheldate endal mõnda järgmistest toimetest:

- Palavik või infektsioon (vastavalt sage või väga sage): kui teie kehatemperatuur on 38 °C või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla langenud, mis on väga sage). Infektsioon (sepsis) võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Kui teil tekib valu rinnus (sage) või suureneb südame löögisagedus (aeg-ajalt).

- Kui teil tekivad valu, punetus, turse või haavandid suus (väga sage).
- Allergiline reaktsioon: kui teil tekib nahalööve (väga sage) / kipitus või kihelus (sage) või palavik (sage). Harva võivad nahareaktsioonid olla tõsised ja lõppeda surmaga. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib raske lööve või sügelus, või villid (Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs).
- Kui tunnete väsimust, jõuetust, hakkate kergesti hingeldama või kui olete kahvatu (sest teie hemoglobiini tase võib olla madalam, mis on väga sage).
- Kui teil esineb igemete, nina või suu limaskesta veritsust või kestvaid verejookse, uriin on punakas või roosakas või tekivad ootamatud verevalumid (kuna teie trombotsüütide arv võib olla langenud, mis on sage).
- Kui teil tekib äkiline õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega kõha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Pemetrexed Baxter'i muud kõrvaltoimed võivad veel olla:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Infektsioon

Farüngiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv

Valgete vereliblede väike arv

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

Veremürgitus

Palavik koos neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väikese arvuga

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

Motoorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada lihaskõrvaltoimet ja -atroofiat (kärbus), peamiselt kätes ja jalgades

Sensorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada tundlikkuse kadumist, põletavat valu ja ebakindlat kõnnakut

Peeringlus

Silma sidekesta ehk konjunktivi (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) põletik

Silmade kuivus

Vesised silmad

Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus

Silmalaugude turse

Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu

Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)

Ebakorrapärane südamerütm

Seedehäire

Kõhukinnisus

Kõhuvalu

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Naha liigpigmentatsioon

Naha sügelus
Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda
Juuste väljalangemine
Nõgestõbi
Neerutalitluse lakkamine
Neerutalitluse halvenemine
Palavik
Valu
Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid
Valu rindkeres
Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute väike arv
Insult
Sellist tüüpi insult, mille puhul ajuarter ummistub
Koljusisene verejooks
Stenokardia (valu rindkeres, mis on tingitud südamelihase verevarustuse halvenemisest)
Südamelihase infarkt
Südame pärgarterite ahenemine või ummistumine
Südame rütmi kiirenemine
Jäsemete verevarustuse puudulikkus
Kopsuarteri ummistumine
Kopsude välispinda katva kihi põletik ja armistumine, millega kaasnevad hingamisprobleemid
Heleda vere eritus pärakust
Seedetrakti verejooks
Soolerebend
Söögitoru limaskesta põletik
Jämesoole limaskesta põletik, millega võib kaasneda verejooks soolest või pärasoolest (seda on täheldatud ainult tsisplatiini samaaegsel kasutamisel)
Kiiritusravist tingitud söögitoru limaskesta põletik, turse, punetus ja erosioon
Kiiritusravist tingitud kopsupõletik

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

Vere punaliblede lagunemine
Anafülaktiline šokk (raske allergiline reaktsioon)
Maksapõletik
Naha punetus
Nahalööve, mis tekib eelnevalt kiiritusravi saanud piirkonnas

Väga harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000-st)

Naha ja pehmete kudede infektsioonid
Stevensi-Johnsoni sündroom (sellist tüüpi raskekujuline naha ja limaskestade reaktsioon, mis võib olla eluohtlik)
Toksiline epidermaalne nekrolüüs (sellist tüüpi raske nahareaktsioon, mis võib olla eluohtlik)
Autoimmuunhaigus, mille tagajärjel tekivad nahalööbed ja -villid jalgadel, kätel ja kõhupiirkonnas
Nahapõletik, mida iseloomustab vedelikuga täidetud villide teke
Naha haprus, villid ja erosioonid ning naha armistumine
Peamiselt alajäsemete punetus, valu ja turse
Naha ja nahaaluse rasvkoe põletik (pseudotselluliit)
Nahapõletik dermatiit
Naha muutumine põletikuliseks, sügelevaks, punetavaks, lõhenevaks ja karedaks
Intensiivselt sügelevad laigud

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm
Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorukesi vooderdavate epiteelirakkude surm

Teil võib tekkida ükskõik missugune neist sümptomitest ja/või seisunditest. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, siis rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Kui teile teeb muret mõni kõrvaltoime, rääkige sellest arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pemetrexed Baxter'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja infusioonilahus: ravimit tuleb kasutada kohe pärast lahustamist. Nõuetekohaselt valmistatud pemetrekseedi lahuse ja tema infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi temperatuuril (2 °C...8 °C).

See ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pemetrexed Baxter sisaldab:

Toimeaine on pemetrekseed.

Teised koostisosad on mannitool, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2 „Pemetrexed Baxter sisaldab naatriumi“).

Pemetrexed Baxter 100 mg: iga viaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pemetrexed Baxter 500 mg: iga viaal sisaldab 500 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedina).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi. Enne manustamist peab meditsiinitöötaja lahust veel lahjendama.

Kuidas Pemetrexed Baxter välja näeb ja pakendi sisu

Pemetrexed Baxter on 10 ml või 50 ml kummikorgiga klaasviaalis paiknev infusioonilahuse kontsentradi pulber. Pemetrexed Baxter on valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht,
Holland

Tootja

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: + 32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

България

Baxter Holding B.V.
Тел. +31 (0)30 2488 911

Česká republika

BAXTER CZECH spol, s r.o.
Tel: + 420 225 774 111

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel. + 49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: + 34 91 678 93 00

France

Baxter SAS
Tél: +33 (0) 1 34 61 50 50

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel. +37052527100

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: + 32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: + 36 1 202 1980

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: + 31 (0) 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Norge

Baxter AS
Tlf: + 47 22 58 48 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: + 43-(0) 1 711 20 0
austria_office_healthcare@baxter.com

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 488 37 77

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 925 25 00

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: + 40 372 302 053

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija

Baxter latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: + 358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: + 46 (0) 8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0) 1635 206345

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Baxter'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg:
Lahustage 100 mg viaali sisu ilma säilitusaineta 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab 25 mg/ml pemetrekseedi.

Pemetrexed Baxter 500 mg:
Lahustage 500 mg viaali sisu ilma säilitusaineta 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab 25 mg/ml pemetrekseedi.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, kusjuures värvus ei mõjuta toote kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringer laktaadi ja Ringer'i lahusega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate silmaga nähtavaid osakesi.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

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 peske nahka otsekohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooniga puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses 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.