

Medicamento con autorización anulada

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
Iga viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Pleura maliigne mesoteliom

Pemetrexed Pfizer kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kellel esineb mitteresetseeritav pleura maliigne mesoteliom.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Pemetrexed Pfizer monoterapia on näidustatud lokaalselt kauglearenenud 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 Pfizer monoterapia on näidustatud teise valiku ravina patsientidele, kellel esineb lokaalselt kauglearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pemetrekseedi tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

### Annustamine

#### Pemetrekseedi kombinatsioonis tsisplatiiniga

Pemetrekseedi soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna (KP) m<sup>2</sup> kohta, mida manustatakse veenisiseses infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks on 75 mg/m<sup>2</sup> 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 ravimi omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

#### Pemetrekseedi monoterapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on pemetrekseedi soovituslikuks annuseks 500 mg/m<sup>2</sup> KP, mida manustatakse veenisiseses 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 B<sub>12</sub>-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B<sub>12</sub>-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  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüüte  $\geq 100\,000$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniini kliirens peab olema  $\geq 45$  ml/min.

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

#### Annuse korrigeerimine

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 taas alustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhistele, mis kehtivad pemetrekseedi monoterapiaga või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

<b>Tabel 1. Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – hematoloogiline toksilisus</b>	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm <sup>3</sup> ja madalaim trombotsüütide arv ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000/mm <sup>3</sup> , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)
Madalaim trombotsüütide arv < 50 000/mm <sup>3</sup> verejooksu <sup>a</sup> puhul, vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	50% eelmisest annusest (nii pemetrekseed kui tsisplatiin)
<sup>a</sup> Need kriteeriumid vastavad NCI ( <i>National Cancer Institute</i> ) toksilisuse üldiste kriteeriumide ( <i>Common Toxicity Criteria, CTC v2,0</i> ; NCI 1998) definitsioonile ≥ CTC 2. astme verejooks.	

Kui patsiendil tekivad ≥ 3. astme mittehematoloogilise toksilisuse nähud (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 juhistele.

<b>Tabel 2. Annuse muutmise tabel pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Pemetrekseedi annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Tsisplatiini annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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
<sup>a</sup> NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> välja arvatud neurotoksilisus		

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

<b>Tabel 3. Pemetrekseedi (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksilisus</b>		
<b>CTC<sup>a</sup> aste</b>	<b>Pemetrekseedi annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Tsisplatiini annus (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0...1	100% eelmisest annusest	100% eelmisest annusest
2	100% eelmisest annusest	50% eelmisest annusest
<sup>a</sup> NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)		

Pemetrekseedravi 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.

#### *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 pemetrekseedi asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakkopsuvähi näidustusel.

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

Pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatuks 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 neil ei soovitata 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, kelle bilirubiin on > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja/või aminotransferaas on > 3,0 korda üle normi ülemise piiri (ilma maksa metastaasideta) või > 5,0 korda üle normi ülemise piiri (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

### Manustamisviis

Ettevaatusabinõud Pemetrexed Pfizer'i valmistamisel ja manustamisel vt lõik 6.6.

Pemetrexed Pfizer on intravenosseks manustamiseks. Seda tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval. Pemetrexed Pfizer'i lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaksineerimine (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 toksilisust nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal uurida müelosupressiooni suhtes ning pemetrekseedi ei tohi manustada, enne kui neutrofiilide absoluutarv on  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv  $\geq 100\ 000$  rakku/mm<sup>3</sup>. 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 B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-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) peaksid hoiduma mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) nagu ibuprofeen ja aspiriini (> 1,3 g ööpäevas) kasutamisest 2 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedravile määratud kerge või 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).

Pemetrekseedi manustamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega on teatatud rasketest 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 suhkrua 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 suhkrua 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.

Pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal esines aeg-ajalt raskeid kardiovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkt ning tserebrovaskulaarne atakk, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. Enamus patsientidest, kel neid atakke täheldati, omasid eelnevalt kardiovaskulaarseid riskitegureid (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. Suguküpsetele meestele tuleb soovitada, et nad ei eostaks last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal 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 tuleks olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

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

#### **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  $\geq 80$  ml/min) patsientidel mittesteroidse põletikuvastase aine (MSPVA nagu ibuprofeen  $> 1600$  mg ööpäevas) ja atsetüülalitsüülhappe ( $\geq 1,3$  g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi

kõrvalnähtude esinemissagedust. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 80$  ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVA-sid või atsetüülsalitsüülhappe suuremaid annuseid.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peab vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVA (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe suuremate annuste kasutamist pemetrekseedi manustamise päeval ning 2 päeva enne ja pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

Kuna puuduvad andmed võimalikust koostoimest pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVA-de nagu piroksikaam või rofekoksiibiga, tuleb kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmine katkestada vähemalt 5 päeva enne pemetrekseedi manustamist, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4). Kui MSPVA-de samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse, eeskätt 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 antikoagulantravi. Kuna verehüübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoimeid, siis tuleb sagedamini jälgida INRi (*International Normalised Ratio*/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) väärtuseid, 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 on mittesoovitav  
*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 tohib inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte eostada. Soovitatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguühtest.

### Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjuliku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast ema loodetava kasu ja loote võimalike riskide põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

### Imetamine

Seni ei ole teada, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

## Fertiilsus

Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust (vt lõik 5.3), soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. 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

### Ohutusprofili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoteerapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia ja trombotsütopeeniana ning seedetrakti toksilisuse, mis väljendub isutuse, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisuse, aminotransferaaside aktiivsuse tõus, alopeetsia, kurnatus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad.

Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

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 B<sub>12</sub>-vitamiini.

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 (N = 168)		Tsisplatiin (N = 163)	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfiüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/ granulotsüütide vähenemine	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukotsüütide vähenemine	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiini vähenemine	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombotsüütide vähenemine	23,2	5,4	8,6	0,0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon	6,5	4,2	0,6	0,6



Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 168)		Tsisplatiin (N = 163)	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Sensoorne 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/farüngiit	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	Kreatiniini tõus	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini kliirensi vähenemine **	16,1	0,6	17,8	1,8
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Kurnatus	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Toksilisuse erinevate astmete kohta vt *National Cancer Institute* CTC 2. versiooni, v.a. termin „kreatiniini kliirensi vähenemine“,  
\*\* mis on tuletatud terminist „neerude- ja kuseteede häired“  
\*\*\* Vastavalt *National Cancer Institute* 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 kõik juhtumid, 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, neutropeenia palavikuga, ASAT, ALAT ja GGT tõus, urtikaaria ja 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 patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud gruppi, milles manustati ainult pemetrekseedi koos foolhappe ja B<sub>12</sub>-vitamiini lisandiga, ja 276 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	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed (N = 265)		Dotsetakseel (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) aktiivsuse tõus	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (ASAT) aktiivsuse 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	Kihelus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeetsia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Kurnatus	34,0	5,3	35,9	5,4
	Sage	Palavik	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Toksilisuse iga astme kohta vt *National Cancer Institute* CTC 2. versiooni.  
\*\* Vastavalt *National Cancer Institute* CTC (v2,0; NCI 1998) tuleb alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena

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

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

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

Kolme pemetrekseedi monoterapia II faasi uuringu (N = 164) integreeritud tulemused ja ülal kirjeldatud pemetrekseedi monoterapia III 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 II faasi uuringud hõlmasid nii eelneva keemiaravita kui ka tõhusalt eelravitud rinnanäärmevähiga patsiente, kel esinesid eelnevalt maksa metastaasid ja/või kõrvalekalded 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 täiendavalt ravi foolhappe ja B<sub>12</sub>-vitamiiniga.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed/tsisplatiin (N = 839)		Gemtsitabiin/tsisplatiin (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*
		Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukotsüütide vähenemine	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombotsüütide vähenemine	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Maitsetundlikkuse häired	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksendamine	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 tõus	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Kurnatus	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 *National Cancer Institute* CTC (v2,0; NCI 1998).  
 \*\*\* Vastavalt *National Cancer Institute* 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 kõik juhtumid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtudena, mida täheldati sagedusega  $\geq 1\%$ -l ja  $\leq 5\%$ -l 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%-l patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid GGT tõus, rindkerevalu, arütmia ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt olulised toksilised toimed olid soolises löikes 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 platseebo pemetrekseedi monoterapiat säilitusraviks (uuring JMEN: N = 663) ja jätkama pemetrekseediga säilitusravi (PARAMOUNT: N = 539) uuringus. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud IIIB või IV staadiumi mitteväikerakuline kopsuvähk ja nad olid eelnevalt saanud platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat. Mõlema uuringurühma patsiendid said lisaks foolhapet ja B<sub>12</sub>-vitamiini.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus*	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed*** (N = 800)		Platseebo*** (N = 402)	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3...4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini vähenemine	18,0	4,5	5,2	0,5
	Sage	Leukotsüütide vähenemine	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiilide 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
		Anoreksia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Sage	Oksendamise	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosii/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	Sage	Lööve/ketendus	8,1	0,1	3,7	0,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Kurnatus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Sage	Valu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turse	5,6	0,0	1,5	0,0
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerude häired ****	7,6	0,9	1,7	0,0
Lühendid: ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; CTCAE = kõrvaltoime üldised terminoloogilised kriteeriumid ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i> ); NCI = <i>National Cancer Institute</i> ; SGOT = seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-aminotransferaas; SGPT = seerumi glutamaat-püruvaat-aminotransferaas.						
* Esinemissageduste definitsioon: väga sage ≥ 10%; sage > 5% ja < 10%. Selle tabeli puhul kasutati 5% äralõiget ( <i>cutoff</i> ), 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  $\geq 1\%$ -l ja  $\leq 5\%$ -l patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: febriilne neutropeenia, infektsioon, trombotsüütide arvu langus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, alopeetsia, sügelus, palavik (neutropeenia puudumisel), silma pindmine haigus (sh konjunktiviit), suurenenud pisaravool, pearinglus ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati  $< 1\%$ -l 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  $\leq 6$  tsükli pemetrekseedi säilituraviks (N = 519), ning seda võrreldi patsientidega, kes said  $> 6$  tsükli pemetrekseedi (N = 281). Pikemaajalisel kasutamisel täheldati kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu (kõik raskusastmed). Olulist võimalikult uuringuravimiga seotud 3./4. astme neutropeenia esinemissageduse tõusu täheldati pemetrekseedi pikemaajalise kasutamise puhul ( $\leq 6$  tsükli: 3,3%,  $\leq 6$  tsükli: 6,4%: p=0,046). Pikemaajalise kasutamise puhul ei täheldatud ühegi teise 3./4./5. astme kõrvaltoime osas statistiliselt olulisi erinevusi.

Aeg-ajalt registreeriti pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal, tavaliselt teise tsütotoksilise ainega koosmanustamise korral, raskeid kardiovaskulaarseid ja tserebrovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkt, stenokardia, ajuinsult ja transitoorne ajuisheemia. Enamusel patsientidest, kellel neid atakke täheldati, esinesid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskitegurid.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati harva hepatiiti, mis oli olemuselt tõsine.

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 tüflit).

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 lõppenud surmaga.

Turuletulekujärgselt täheldati pemetrekseediga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on teatatud hüerpigmentatsioonist.

Pemetrekseedi manustamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega on aeg-ajalt teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud nefrogeensest suhkru- ja 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 hemolüütilisest aneemiast.

Harva on teatatud anafülaktilisest šokist.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud peamiselt alajäsemete erütematoosest tursest.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud naha ja/või nahaaluskoe infektsioosetest ja mitteinfektsioosetest häiretest (nt äge bakteriaalne naha ja nahaaluskoe põletik, pseudotselluliit, dermatiit).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, 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 koos palavikuga või ilma, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannustamise kahtluse korral tuleb jälgida patsiendi verepilti ning vajadusel ordineerida toetav ravi. Pemetrekseedi üleannustamise ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: 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 glütsiinamiidribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriinnukleotiidide uuestisünteesi 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. Polüglutamaatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on ravimi kestvam toime maliigsetes rakkudes.

#### Kliiniline efektiivsus

##### Mesoteliom

Multitsentriline randomiseeritud üksikpime III 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 B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-vitamiini (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused.

#### Pemetrekseedi ja tsisplatiini efektiivsus võrreldes tsisplatiiniga pleura maligne 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 (kuudes)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0...14,4)	(7,8...10,7)	(11,4...14,9)	(8,4...11,9)
Logaritmilise astaktesti <i>p</i> -väärtus*	0,020		0,051	
Mediaanne aeg kasvaja progressioonini (kuudes)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9...6,5)	(2,8...4,4)	(5,3...7,0)	(2,8...4,5)
Logaritmilise astaktesti <i>p</i> -väärtus *	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9...4,9)	(2,1...2,9)	(4,3...5,6)	(2,2...3,1)
Logaritmilise astaktesti <i>p</i> -väärtus *	0,001		0,001	
Üldise ravivastuse määr**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95% CI)	(34,8...48,1)	(12,0...22,2)	(37,8...53,4)	(13,8...26,6)
Fisheri täpne <i>p</i> -väärtus*	<0,001		<0,001	
Lühend: CI = usaldusintervall.				
* <i>p</i> -väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.				
** 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 maligne mesotelioomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine võrreldes ainult tsisplatiini haruga (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 maligne mesotelioomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetrekseediga. Pemetrekseedi annuses 500 mg/m<sup>2</sup> uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maligne mesotelioomiga patsiendil. Üldise ravivastuse määr oli 14,1%.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev multitsentriline randomiseeritud avatud III faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas elulemuse mediaaniks pemetrekseedi grupi patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon N = 283] ja dotsetakseeli grupi 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; 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; korregeeritud HR = 1,56; 95% CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetrekseedi ohutusprofiilis.

Ühest erinevast randomiseeritud III faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvul 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 eelnevalt dotsetakseelravi ei saanud (N = 540).

#### Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus MVRKV patsientide ITT populatsioonis

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
<b>Elulemus (kuudes)</b>	(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)	
• Mittehalevuse p-väärtus (HR)	0,226	
<b>Progressioonivaba elulemus (kuudes)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediaan	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82...1,16)	
<b>Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediaan	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71...0,997)	
<b>Ravivastus (n: vastusena kvalifitseeritav)</b>	(N = 264)	(N = 274)
• Ravivastuse määr (%) (95% CI)	9,1 (5,9...13,2)	8,8 (5,7...12,8)
• Stabiilne haigus (%)	45,8	46,4
Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riskisuhe; ITT = ravikavatsus; N = kogu populatsiooni suurus.		

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk, esimese rea ravi

Ühes multitsentrilises randomiseeritud avatud III faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseid + tsisplatiini ja gemtsitabiini + tsisplatiini eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetrekseid + tsisplatiin (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis N = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresuse (HR = 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 kasutatavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidesega ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalevust 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 (korregeeritud riskisuhe (HR) 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 (ülevaatuses valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

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



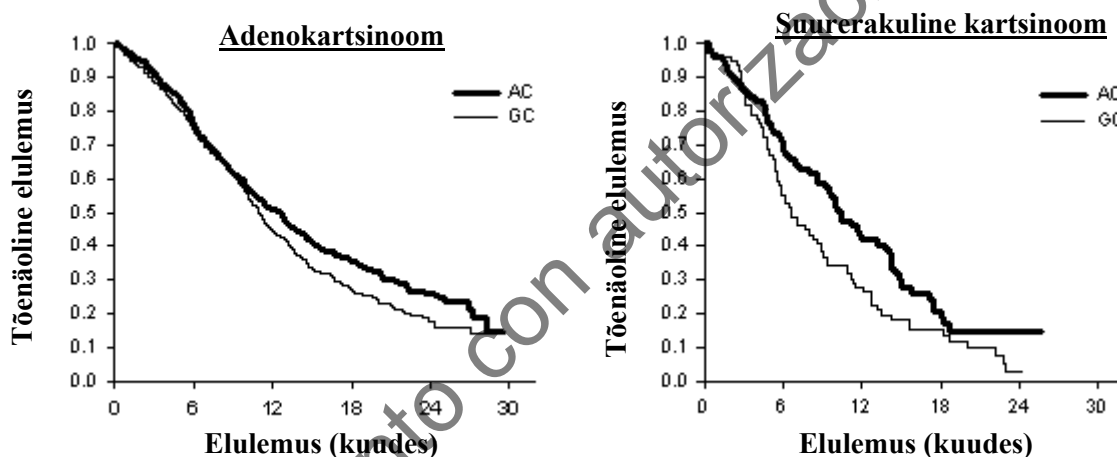
**Pemetrekseed + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esmavaliku ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsiooni ja histoloogilised alagrupid**

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)				Korrigeeritud riskisuhe (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 <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> 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**



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

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid 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 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**

Mitmesentrilises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseed-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) (N = 441) ning platsebo 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 esimese rea 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 tsüklit säilitusravi pemetekseediga ja 3,5 tsüklit platseebot.  $\geq 6$  tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3%) ja  $\geq 10$  ravitsüklit pemetekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4%).

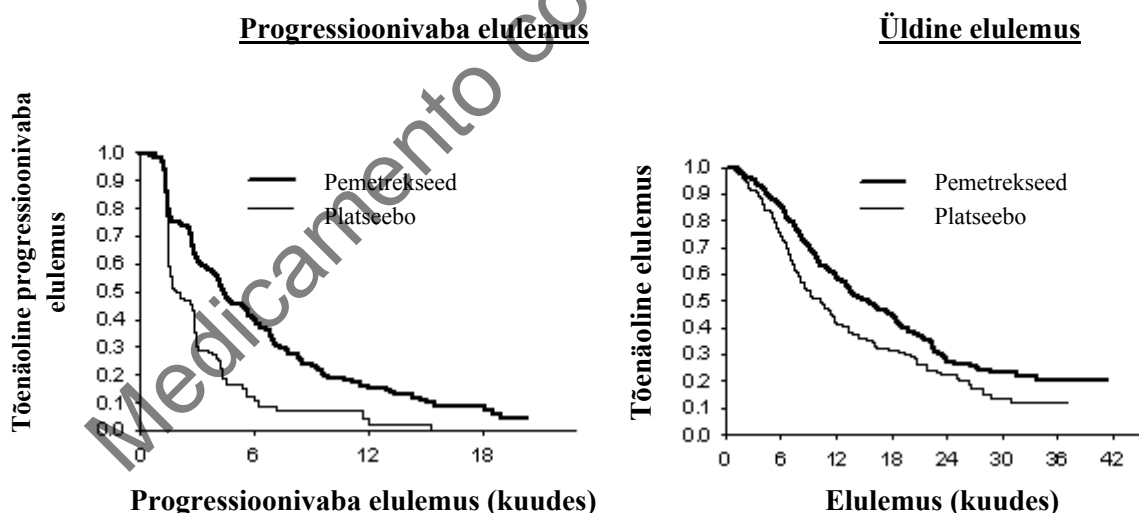
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes (N = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60; 95% CI = 0,49...0,73;  $p < 0,00001$ ). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Üldise elulemuse mediaan kõikidel uuringus osalenutel (N = 663) oli 13,4 kuud pemetekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 0,79 (95% CI = 0,65...0,95;  $p = 0,01192$ ).

Kooskõlas teiste pemetekseedi 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 PFS mediaan 4,4 kuud pemetekseedi 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 pemetekseedi 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 pemetekseedi 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 pemetekseedi eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

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



#### PARAMOUNT

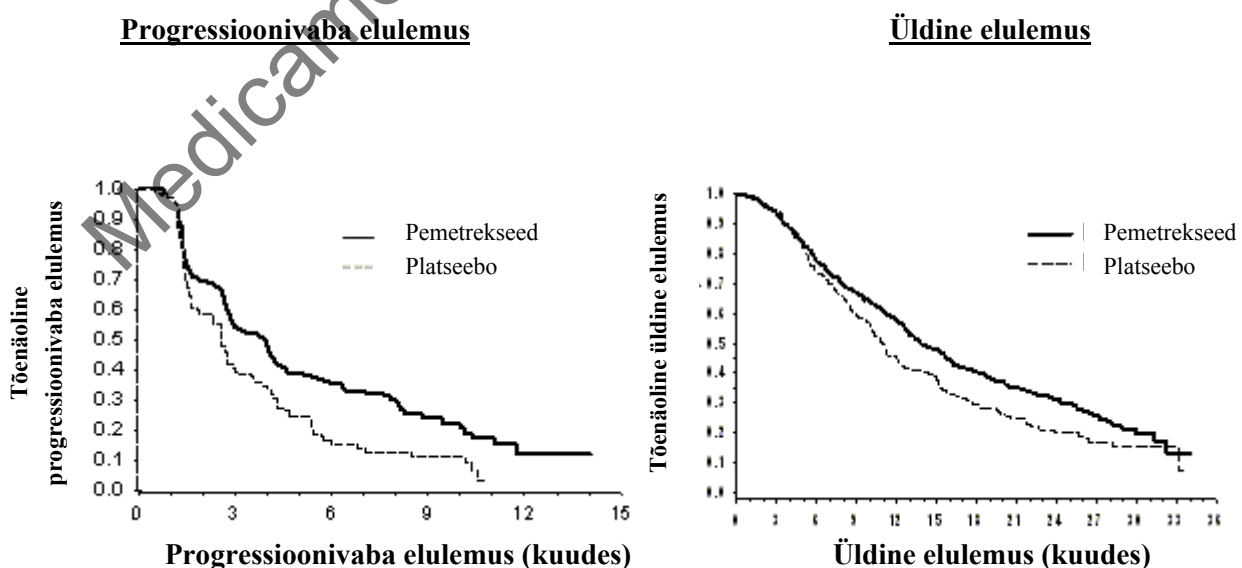
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetekseed + BSC jätkuva säilitusravi (N = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC'ga (N = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esimese rea kaksikravi pemetekseedi + tsisplatiini kombinatsiooniga. Pemetekseedi + tsisplatiini induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetekseedi või platseeboga. Pemetekseedi + 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 platseebogrupsis. 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  $\geq 6$ -tsükklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1%), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS (progressioonivaba elulemus) osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebogrupsiga (N = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskisuhe = 0,64; 95% CI = 0,51...0,81; p = 0,0002). Sõltumatult hinnatud patsientide andmed kinnitavad PFS (progressioonivaba elulemus) osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi + tsisplatiini esmavaliku ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS (progressioonivaba elulemus) 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebogrupsis (riskisuhe = 0,59; 95% CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsisplatiini induktsioonravi (4 tsüklit) oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse osas statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskisuhe = 0,78; 95% CI = 0,640,96; 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% platseebogrupsis 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 (üldine elulemus) ja PFS (progressioonivaba elulemus) analüüsis. 1 ja 2 aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi grupi patsientidel vastavalt 58% ja 32% võrreldes platseebogrupsis 45% ja 21%-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiini esimese rea induktsioonravist oli OS (üldise elulemuse) mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupsis 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 platseebogrupsis 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.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab pemetrekseedi, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast manustamist monoterapiaplaneeritud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m<sup>2</sup> annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81% pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse 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 (kreatiniini kliirens 90 ml/min) patsientidel on 3,5 tundi. Kliirens võib patsientidel 19,3% ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samalaadset manustatavat tsisplatiini ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B<sub>12</sub>-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 veenisisesid boolussüsteeme 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* mikrotuumade testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

### 6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt kokkusobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaadi süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
18 kuud

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
2 aastat

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ja infusioonilahused

Pemetrexed Pfizer'i manustamiskõlblikuks muudetud ravimi ja infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapis ja temperatuuril kuni 25°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

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Broombutüülist punnkorgiga I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 100 mg, 500 mg või 1000 mg pemetrekseedi.

Pakendis on 1 viaal.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Pemetrekseedi manustamiskõlblikuks muutmisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Pfizer'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Pemetrexed Pfizer'i manustamiskõlblikuks muutmisel tohib kasutada ainult steriilset süstevett.

Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 5,7...7,7. **Lahust tuleb veel lahjendada, vt allpool toodud juhised.**

Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 5,7...7,7. **Lahust tuleb veel lahjendada, vt allpool toodud juhised.**

Lahustage 1000 mg viaali sisu 40 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 5,7...7,7. **Lahust tuleb veel lahjendada, vt allpool toodud juhised.**

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel 5% glükoosi süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisiseses infusioonina 10 minuti jooksul.

5. Ülal esitatud juhise järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.

6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda 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 peske nahka kohe 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 turja hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainetega.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1183/001  
EU/1/17/1183/002  
EU/1/17/1183/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2017

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[{KK.AAAA}]

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

Medicamento con autorización anulada

## 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

Medicamento con autorización anulada



**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Hospira UK Limited  
Horizon, Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ühendkuningriik

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**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 Raviameti 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.

Medicamento con autorización anulada

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Medicamento con autorización anulada

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 100 mg

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
pemetrekseed

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber  
100 mg  
1 vial

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1183/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE/ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**100 mg VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist muuta kasutamiskõlblikuks ja lahjendada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

Medicamento con autorización anulada

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 500 mg

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
500 mg  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1183/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

500 mg viaali silt

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist muuta kasutamiskõlblikuks ja lahjendada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

500 mg

**6. MUU**

Medicamento con autorización anulada

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 1000 mg

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga viaal 25 mg/ml pemetrekseedi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
1000 mg  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaega vt pakendi infolehest.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1183/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**1000 mg viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
pemetrekseed  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist muuta kasutamiskõlblikuks ja lahjendada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1000 mg

**6. MUU**

Medicamento con autorización anulada

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Medicamento con autorización anulada

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**  
**Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**  
**Pemetrexed Pfizer 1000 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, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

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

### 1. Mis ravim on Pemetrexed Pfizer ja milleks seda kasutatakse

Pemetrexed Pfizer on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

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

Pemetrexed Pfizer'it kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

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

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

### 2. Mida on vaja teada enne Pemetrexed Pfizer'i kasutamist

#### Ärge kasutage Pemetrexed Pfizer'it

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

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pemetrexed Pfizer'i kasutamist pidage nõu oma arsti või haigla apteekriga.

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

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 Pfizer'it manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst

otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, 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 Pfizer'i raviga võib esineda varajast või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos Pemetrexed Pfizer'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 Pfizer'i ravi algust.

### **Lapsed ja noorukid**

Pemetrekseedi kasutamine lastel ei ole asjakohane.

### **Muud ravimid ja Pemetrexed Pfizer**

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu (nt neid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVA-d), sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen)), siis rääkige sellest arstile. MSPVA-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest pemetrekseedi infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVA.

Palun teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **Rasedus**

Kui olete rase, kahtlustate endal rasedust või soovite rasestuda, siis rääkige sellest arstile. Pemetrekseedi kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal pemetrekseedi kasutamisega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Pemetrekseedravi ajal peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

### **Imetamine**

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile. Imetamine tuleb pemetrekseedravi ajaks lõpetada.

### **Viljakus**

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi pemetrekseediga last eostada ning nad peavad seetõttu pemetrekseedravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast pemetrekseedravi last eostada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Enne ravi algust võib olla vajalik nõustamine sperma säilitamise võimaluste osas.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

## **3. Kuidas Pemetrexed Pfizer'it kasutada**

Pemetrexed Pfizer'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 Pfizer'i pulbri seganud süstevee ja 5% glükoosi süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

Pemetrexed Pfizer'i manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kasutamine koos tsisplatiiniga

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 Pfizer'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 Pfizer'i ravi, ravipäeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid: Pemetrexed Pfizer'i kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiin) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas Pemetrexed Pfizer'i kasutamise ajal. Enne Pemetrexed Pfizer'i esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast Pemetrexed Pfizer'i viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. Pemetrexed Pfizer'i manustamise eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab Pemetrexed Pfizer'i 3 ravikuurile) tehakse teile B<sub>12</sub>-vitamiini süst (1000 mikrogrammi). B<sub>12</sub>-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 kohe arsti poole, kui täheldate endal mõnda järgmistest toimetest:

- Palavik või infektsioon (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 väga sage).
- Kui teil tekib äkki õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (aeg-ajalt) (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Pemetrekseedi kõrvaltoimeteks võivad veel olla:

*Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st*

Valgete vererakkude arvu langus

Madal hemoglobiini tase (aneemia)

Madal trombotsüütide arv



Kõhulahtisus  
Oksendamine  
Valu, punetus, paistetus või haavandid suus  
Iiveldus  
Isukaotus  
Kurnatus (väsimus)  
Nahalööve  
Juuste väljalangus  
Kõhukinnisus  
Tundlikkuse langus  
Neerud: kõrvalekalle vereanalüüsides

*Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st*

Allergiline reaktsioon: nahalööve / kipitus- või kihelustunne  
Infektsioon, sh sepsis  
Palavik  
Veetustumine  
Neerupuudulikkus  
Naha ärritus ja sügelus  
Valu rinnus  
Lihasnõrkus  
Konjunktiviit (silmapõletik)  
Maoärritus  
Valu kõhus  
Maitseaistingu muutus  
Maks: kõrvalekalle vereanalüüsides  
Vesised silmad  
Suurenenud naha pigmentatsioon

*Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st*

Äge neerupuudulikkus  
Kiire südametegevus  
Pemetrekseed- / kiiritusravi ajal on täheldatud söögitoru sisepinna põletikku.  
Koliit (jämesoole limaskestast põletik, millega võib kaasneda soolte või jämesoole veritsus)  
Vahekoeline kopsupõletik (haavad kopsu õhupaunades)  
Tursed (vedeliku ülemäärane kogunemine kudedes, mis põhjustab tursete teket). Mõnedel patsientidel on pemetrekseedravi ajal esinenud südameatakke, insulti või „mikroinsulti“, enamasti kombineerimise korral teiste kasvajatavastaste ravimitega.  
Pantsütopeenia – see on kombinatsioon valgevereliblede, punavereliblede ja vereliistakute vähesusest.  
Kiirituskopsupõletikku (kiiritusega seotud kopsu õhupaunakeste armistumine) võib esineda patsientidel, kes on saanud kiiritusravi kas eelnevalt, samal ajal või pärast ravi pemetrekseediga.  
Teatatud on valust jäsemetes, madalast kehatemperatuurist ja nahavärvuse muutusest.  
Verehüübed kopsuveresoontes (kopsu trombemboolia)

*Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st*

Kiiritusest tingitud lööve (nahalööve, mis sarnaneb ägedale päikesepõletusele), mis võib avalduda nahal, mis on eelnevalt saanud kiiritusravi. See võib avalduda päevi kuni aastaid pärast kiiritusravi.  
Bulloossed seisundid (naha villiline haigus) –sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs  
Hemolüütiline aneemia (see on aneemia, mis on tekkinud verepunaliblede purunemisest)  
Hepatiit (maksapõletik)  
Anafülaktiline šokk (tõsine allergiline reaktsioon)

*Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*

Alajäsemete paistetus koos valu ja punetusega  
Uriinierituse suurenemine  
Janu ja suurenenud veetarbimine

Hüpernatreemia – vere naatriumisalduse suurenemine  
Nahapõletik, peamiselt alajäsemetel koos turse, valu ja punetusega

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Pemetrexed Pfizer'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
100 mg viaali hoida temperatuuril kuni 30°C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
500 mg viaal ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
1000 mg viaal ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja infusioonilahused: nõuetekohaselt valmistatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud säilitamisel 24 tunni jooksul külmkapis (2°C...8°C) ja temperatuuril 25°C.

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

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida sette ja värvuse muutuste suhtes. Kui lahuses on tahkeid osakesi, ei tohi ravimit manustada.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Pemetrexed Pfizer sisaldab**

- Toimeaine on pemetrekseed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber: üks viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pemetrexed Pfizer 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber: üks viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber: üks viaal sisaldab 1000 mg pemetrekseedi (pemetrekseeditrometamiinina).

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

lahust veel lahjendama.

Teine koostisosa on mannitool.

### **Kuidas Pemetrexed Pfizer välja näeb ja pakendi sisu**

Pemetrexed Pfizer on infusioonilahuse kontsentraadi pulber klaasviaalis. Pemetrexed Pfizer on valge, helekollane või rohekaskollane lüofiliseeritud pulber.

Pakendis on üks viaal, mis sisaldab 100 mg, 500 mg või 1000 mg pemetrekseedi.

### **Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **Tootja**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ühendkuningriik

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

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

#### **BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

#### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **CZ**

Pfizer spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0) 800 8535555

#### **LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

#### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

#### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**  
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 35 775

**Infoleht on viimati uuendatud .**

**Muud teabeallikad**

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

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

**Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend**

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK**  
Hospira UK Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik Pemetrexed Pfizer'i viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.

3. Pemetrexed Pfizer'i manustamiskõlblikuks muutmisel tohib kasutada ainult steriilset süstevett.

Pemetrexed Pfizer 100 mg viaal

Lahustage 100 mg viaali sisu manustamiskõlblikuks 4,2 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Pemetrexed Pfizer 500 mg viaal

Lahustage 500 mg viaali sisu manustamiskõlblikuks 20 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg viaal

Lahustage 1000 mg viaali sisu manustamiskõlblikuks 40 ml steriilse süsteveega. Saate pemetrekseedi lahuse kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 5,7...7,7. **Lahust tuleb veel edasi lahjendada.**

4. Pemetrexed Pfizer'i edasisel lahjendamisel tohib kasutada ainult ilma säilitusaineteta 5% glükoosilahust. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineteta 5% glükoosi süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesse infusioonina 10 minuti jooksul.

5. Ülal esitatud juhise järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi on sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaadi süstelahuse ja Ringeri süstelahusega.

6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate silmaga nähtavat rikkumist.

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 peske nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage 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 ainete puhul.