

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrā flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā) (*pemetrexed*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 11 mg nātrija.

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrā flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā) (*pemetrexed*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 54 mg nātrija.

Pēc pagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gaiši dzeltens vai zaļgani dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

Pemetrexed Lilly kombinācijā ar cisplatīnu indicēts iepriekš ar ķīmijterapiju neārstētu pacientu, kuriem ir nerezecējama ļaundabīga pleiras mezotelioma, ārstēšanai.

Nesīkšņu plaušu vēzis

Pemetrexed Lilly kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšņu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pemetrexed Lilly indicēts kā monoterapija lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšņu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas uzturošai terapijai pacientiem, kuriem slimība nav progresējusi uzreiz pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pemetrexed Lilly ir indicēts otrās izvēles monoterapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšņu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pemetrexed Lilly drīkst lietot tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

Pemetrexed Lilly kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Pemetrexed Lilly deva ir 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Ieteicamā cisplatīna deva ir 75 mg/m² ĶVL infūzijas veidā 2 stundu laikā aptuveni 30 minūtes pēc pemetrekseda infūzijas katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Pirms un/vai pēc cisplatīna lietošanas pacientam jāsaņem atbilstoša pretvemšanas ārstēšana un atbilstoša hidratācija (specifiskus norādījumus par devu skatīt arī cisplatīna zāļu aprakstā).

Pemetrexed Lilly monoterapijā

Pacienti, kuriem ārstē nesīksūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Lilly deva ir 500 mg/m² ĶVL, ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā.

Premedikācijas shēma

Lai mazinātu ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi, jālieto kortikosteroīds dienu pirms pemetrekseda lietošanas, lietošanas dienā un vienu dienu pēc tam. Kortikosteroīdam jāatbilst 4 mg deksametazona, ko lieto iekšķīgi divreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem jāsaņem arī vitamīnu papildterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jālieto folskābe iekšķīgi vai folskābi saturoši multivitamīni (350 – 1000 mikrogramu) katru dienu. 7 dienas pirms pemetrekseda pirmās devas ievadīšanas jālieto vismaz 5 devas folskābes un jāturpina to lietot visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pemetrekseda pēdējās devas. Pacienti jāsaņem arī intramuskulāra B₁₂ vitamīna injekcija (1000 mikrogrami) nedēļu pirms pemetrekseda pirmās devas ievadīšanas un pēc tam ik pēc 3 cikliem. Turpmākas B₁₂ vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacienti, kuri saņem pemetreksedu, jākontrolē pirms katras devas lietošanas, veicot pilnu asins analīzi, tai skaitā nosakot leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analizēm, lai novērtētu nieru un aknu darbību. Pirms jebkura ķīmijterapijas cikla uzsākšanas pacientiem jāatbilst šādiem kritērijiem: absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt ≥ 1500 šūnas/mm³ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\,000$ šūnas/mm³. Kreatinīna klīrensam jābūt ≥ 45 ml/min.

Kopējam bilirubīna līmenim jābūt $\leq 1,5$ reizes virs normas augšējās robežas. Sārmainās fosfatāzes (SF), aspartātamīnotransferāzes (AsAT) un alanīnamīnotransferāzes (AlAT) līmenim jābūt ≤ 3 reizes virs normas augšējās robežas. Ja audzējs ir skāris aknas, pieņemams ir sārmainās fosfatāzes, AsAT un AlAT līmenis ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas.

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana nākamā cikla sākumā jāveic, ņemot vērā mazāko asins šūnu skaitu vai maksimālo nehematoloģisko toksicitāti no iepriekšējā terapijas cikla. Ārstēšanu var atlikt, lai dotu pietiekamu laiku atlabšanai. Pēc atlabšanas pacienti jāārstē atkārtoti, izmantojot 1., 2. un 3. tabulā sniegtās vadlīnijas, kas piemērojamas, ja Pemetrexed Lilly lieto monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula –Pemetrexed Lilly (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – hematoloģiskā toksicitāte	
Mazākais ANS $< 500/\text{mm}^3$ un mazākais trombocītu skaits $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Lilly, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\,000/\text{mm}^3$ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Lilly, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\,000/\text{mm}^3$ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Lilly, gan cisplatīnam)

^a Šie kritēriji atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (VTK v2.0; NVI 1998) ≥ 2 . pakāpes asiņošanas definīcijai.

Ja pacientam rodas ≥ 3 . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte (izņemot neirotoksicitāti), Pemetrexed Lilly lietošana jāpārtrauc līdz rādītājs atjaunojas pacienta pirmsterapijas līmenī vai zemākā. Ārstēšana jāatsāk atbilstoši 2. tabulā sniegtajām vadlīnijām.

2. tabula – Pemetrexed Lilly (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – nehematoloģiskā toksicitāte^{a, b}		
	Pemetrexed Lilly deva (mg/m²)	Cisplatīna deva (mg/m²)
Jebkura 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, izņemot mukozītu	75% no iepriekšējās devas	75% no iepriekšējās devas
Jebkura caureja, kuras dēļ nepieciešama stacionēšana (neatkarīgi no pakāpes), vai 3. vai 4. pakāpes caureja	75% no iepriekšējās devas	75% no iepriekšējās devas
3. vai 4. pakāpes mukozīts	50% no iepriekšējās devas	100% no iepriekšējās devas

^a Nacionālā Vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998). ^b Izņemot neirotoksicitāti.

Neirotoksicitātes gadījumā ieteicamā Pemetrexed Lilly un cisplatīna devas pielāgošana ir aprakstīta 3. tabulā. Pacientam ir jāpārtrauc terapija, ja rodas 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

3. tabula – Pemetrexed Lilly (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – neirotoksicitāte		
VTK^a pakāpe	Pemetrexed Lilly deva (mg/m²)	Cisplatīna deva (mg/m²)
0. – 1.	100% no iepriekšējās devas	100% no iepriekšējās devas
2.	100% no iepriekšējās devas	50% no iepriekšējās devas

^a Nacionālā Vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998).

Ārstēšana ar Pemetrexed Lilly jāpārtrauc, ja pacientam rodas 3. vai 4. pakāpes hematoloģiska vai nehematoloģiska toksicitāte pēc 2 devas samazināšanas reizēm vai nekavējoties, ja tiek novērota 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

Īpašas populācijas

Gados vecākiem cilvēkiem

Klīniskos pētījumos nav konstatēts, ka 65 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Cita veida devas samazināšana papildus tai, kas ieteikta visiem pacientiem, nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Pemetrexed Lilly nav paredzēts lietošanai pediātriskā populācijā ļaundabīgas pleiras mezoteliomas un nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99m-DPTA seruma klīrensa metodi)

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 45 ml/min, nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu mazāku par 45 ml/min nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Sakarība starp AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeni un pemetrekseda farmakokinētiku nav konstatēta. Tomēr pacienti ar aknu darbības traucējumiem, piemēram, tie, kuriem bilirubīna līmenis >

1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu un/vai aminotransferāžu līmenis > 3,0 reizu pārsniedz normas augšējo robežu (nav metastāžu aknās), vai > 5,0 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (ir metastāzes aknās), nav specifiski pētīti.

Lietošanas veids

Pemetrexed Lilly paredzēts intravenozai lietošanai. Pemetrexed Lilly jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā.

Informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāveic pirms rīkošanās ar Pemetrexed Lilly vai tā lietošanas laikā un norādījumus par Pemetrexed Lilly pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga dzeltenā drudža vakcīnas ievadīšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst ievadīt pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) nav atjaunojies ≥ 1500 šūnas/mm³ līmenī un trombocītu skaits nav atjaunojies $\geq 100\ 000$ šūnas/mm³ līmenī. Devu turpmākos ciklos samazina, ņemot vērā mazāko ANS, trombocītu skaitu un maksimālo nehematoloģisko toksicitāti, kas novērota iepriekšējā ciklā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mazāka toksicitāte un samazināta 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju sastopamība ir ziņota, ja iepriekš ir veikta ārstēšana ar folskābi un B₁₂ vitamīnu. Tādēļ visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pemetreksedu, jāiesaka lietot profilaktiski folskābi un B₁₂ vitamīnu, lai samazinātu ar ārstēšanu saistīto toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām. Iepriekšēja ārstēšana ar deksametazonu (vai līdzvērtīgām zālēm) var samazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētīts nepietiekams daudzums pacientu, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 45 ml/min. Tādēļ pemetrekseda lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 45 ml/min, nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 45 – 79 ml/min) jāizvairās no tādu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) kā ibuprofēns un acetilsalicilskābe (> 1,3 g dienā) lietošanas 2 dienas pirms pemetrekseda lietošanas, tā lietošanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tam (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju, kuri ir piemēroti pemetrekseda terapijai, NPL ar ilgu eliminācijas pusperiodu lietošana jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda lietošanas, tā lietošanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tam (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tai skaitā dehidratācija,

hipertensija vai diabēts anamnēzē. Pēc reģistrācijas periodā, lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots arī par nefrogēnu bezcukura diabētu un nieru tubulāru nekrozi. Vairums no šīm blakusparādībām izzuda pēc pemetrekseda lietošanas pārtraukšanas. Pacienti regulāri jākontrolē, vai nav akūta tubulāra nekroze, pavājināta nieru darbība un nefrogēna bezcukura diabēta pazīmes un simptomi (piemēram, hipernatrēmija).

Šķidrums trešajā telpā, piemēram, izsvīduma pleirā vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidrums tilpumu trešajā telpā nebija atšķirības pēc pemetrekseda devas standartizētā koncentrācijā plazmā vai klīrensā, salīdzinot ar pacientiem bez šķidrums uzkrāšanās trešajā telpā. Tādēļ ir jāapsver trešās telpas šķidrums uzkrāšanās drenāža pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda kuņģa-zarnu trakta toksicitātes dēļ novēroja smagu dehidratāciju. Tāpēc pacientiem pirms un/vai pēc terapijas jāsaņem adekvāta pretvemšanas ārstēšana un atbilstoša hidratācija.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos, parasti lietojot kombinācijā ar citu citotoksisku līdzekli, retāk radās smagi kardiovaskulāri traucējumi, tai skaitā miokarda infarkts, un cerebrovaskulāri traucējumi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vēža pacientiem bieži ir nomākta imunitāte. Tādēļ nav ieteicams vienlaicīgi ievadīt dzīvās novājinātas vakcīnas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pemetreksedam var būt ģenētiski bojājuma iedarbība. Dzimumbriedumu sasniegušajiem vīriešiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tam. Ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, vīriešiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams konsultēties par spermas uzglabāšanu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar pemetreksedu jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pirms vai pēc pemetrekseda terapijas, vai tās laikā ārstēti ar staru terapiju, ir ziņots par starojuma izraisīta pneimonīta gadījumiem. Šiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība, kā arī jāievēro piesardzība, lietojot citus radiosensibilizējošus līdzekļus.

Pacientiem, kuri pirms vairākām nedēļām vai gadiem saņēmuši staru terapiju, ziņots par specifiskiem, smagiem, ar staru terapiju saistītiem ādas bojājumiem.

Palīgvielas

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šis zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā šo zāļu flakonā ir 54 mg nātrija, kas atbilst 2,7 % PVO pieaugušajiem ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas jeb 2 g.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pemetrekseds galvenokārt tiek izvadīts neizmainītā veidā caur nierēm tubulārās sekrēcijas ceļā un mazākā mērā glomerulārās filtrācijas ceļā. Lietošana vienlaicīgi ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, cilpas diurētiskiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var aizkavēt pemetrekseda klīrensu. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietojot vienlaicīgi ar vielām, kas arī tiek sekretētas kanāliņos (piemēram, probenecīdu, penicilīnu), var aizkavēties pemetrekseda klīrenss. Jāievēro piesardzība, ja šīs zāles tiek kombinētas ar pemetreksedu. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lielu devu lietošana (NPL, piemēram, ibuprofēna > 1600 mg dienā) un acetilsalicilskābes lietošana lielās devās ($\geq 1,3$ g dienā) var samazināt pemetrekseda elimināciju un līdz ar to palielināt pemetrekseda blakusparādību rašanos. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot lielas NPL devas vai acetilsalicilskābi vienlaicīgi ar pemetreksedu, pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss $45 - 79$ ml/min), jāizvairās no pemetrekseda lietošanas vienlaicīgi ar NPL (piemēram, ibuprofēnu) vai acetilsalicilskābi lielākās devās 2 dienas pirms pemetrekseda lietošanas, tā lietošanas dienā un 2 dienas pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav datu par iespējamo mijiedarbību ar NPL, kam ir garāki eliminācijas pusperiodi, piemēram, piroksikāmu vai rofekoksību, to lietošana vienlaicīgi ar pemetreksedu pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda lietošanas, tā lietošanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešama vienlaicīga NPL lietošana, pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, īpaši mielosupresija un kunga-zarnu trakta toksicitāte.

Pemetrekseds ierobežoti metabolizējas aknās. *In vitro* pētījumu ar cilvēka aknu mikrosomām rezultāti liecina, ka pemetrekseds neizraisīs klīniski nozīmīgu CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 un CYP1A2 metabolizēto zāļu metaboliskā klīrensa inhibīciju.

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem kopīga mijiedarbība

Paaugstināta trombožu riska dēļ vēža pacientiem bieži tiek lietoti antikoagulanti. Izteiktās koagulācijas stāvokļa dažādības dēļ vienam pacientam slimību laikā un iespējamās mijiedarbības dēļ starp perorālajiem antikoagulantiem un pretvēža ķīmijterapiju biežāk jākontrolē INR (*International Normalised Ratio* - Starptautiskais standartizētais koeficients), ja tiek pieņemts lēmums ārstēt pacientu ar perorālajiem antikoagulantiem.

Vienlaicīga lietošana kontraindicēta dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas seruma slimības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama ar dzīvām novājinātām vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, vienlaicīga lietošana ar kuru ir kontraindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Paaugstināts risks ir pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Izmantojiet inaktivētās vakcīnas (poliomielīts), ja tādas ir (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksedu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pemetreksedam iespējama ģenētiski bojājoša iedarbība. Dzimumbriedumu sasniegušiem vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl līdz 6 mēnešiem pēc tam. Ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves.

Grūtniecība

Datu par pemetrekseda lietošanu grūtniecēm nav, bet pemetrekseds, tāpat kā citi antimetabolīti, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ir absolūta nepieciešamība, rūpīgi apsverot tā lietošanas nepieciešamību mātei un risku auglim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās mātes pienā cilvēkam, un nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz zīdaini, kas tiek barots ar krūti. Pemetrekseda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ņemot vērā, ka pemetrekseds var izraisīt neatgriezenisku neauglību, pirms ārstēšanas vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas uzglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr ir ziņots, ka pemetrekseds var izraisīt nogurumu. Tādēļ pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja šis traucējums rodas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk saistībā ar pemetrekseda monoterapijas vai kombinētas terapijas lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām: kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukozītu un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminotransferāžu līmenis, alopecija, nogurums, dehidratācija, izsitumi, infekcija/sepse un neiropātija. Reti novērots Sfīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā norādītas pivotālajos reģistrācijas pētījumos (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN un PARAMOUNT) un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības neatkarīgi no to cēloņsakarības ar pemetrekseda lietošanu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar cisplatīnu.

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Izmantota šāda biežuma klasifikācija: ļoti bieži: $\geq 1/10$; bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$; reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$; ļoti reti: $< 1/10\ 000$; un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Jebkādas pakāpes nevēlamo blakusparādību (neatkarīgi no to cēloņsakarības) biežums pivotālajos reģistrācijas pētījumos JMEI (ALIMTA salīdzinājumā ar docetakselu), JMDB (ALIMTA un cisplatīns salīdzinājumā ar GEMZAR un cisplatīnu), JMCH (ALIMTA kopā ar cisplatīnu salīdzinājumā ar cisplatīnu), JMEN un PARAMOUNT (pemetrekseds kopā ar labāko uzturošo aprūpi salīdzinājumā ar placebo kopā ar labāko uzturošo aprūpi), kā arī pēcreģistrācijas periodā.

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Infekcija ^a Faringīts	Sepse ^b			Dermo-hipodermīts	
Asins un	Neitropēnija	Febrila	Pancitopēnija	Autoimūna		

limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija Samazināta hemoglobīna koncentrācija	neitropēnija Samazināts trombocītu skaits		hemolītiska anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas traucējumi Perifēriskā motorā neiropātija Perifēriskā sensorā neiropātija Reibonis	Cerebrovaskulārs notikums Išēmisks insults Intrakraniāla asiņošana			
Acu bojājumi		Konjunktivīts Acs sausums Pastiprināta asarošana <i>Keratoconjunctivitis sicca</i> Plakstiņu tūska Acs virsmas slimība				
Sirds funkcijas traucējumi ^c		Sirds mazspēja Aritmija	Stenokardija Miokarda infarkts Koronāro artēriju slimība Supraventrikulārā aritmija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Perifēriskā išēmija ^c			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuruja un vidēnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonijs ar elpošanas mazspēju ^{b, d}			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts Anoreksija Vemšana Caureja Slikta dūša	Dispepsija Aizcietējums Sāpes vēderā	Taisnās zarnas asiņošana Asiņošana kuņģa-zarnu traktā Zarnu perforācija Ezofagīts Kolīts ^e			

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		Hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Ādas lobīšanās	Hiperpigmentācija Nieze <i>Erythema multiforme</i> Alopēcija Nātrene		Eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b Toksiska epidermas nekrolīze ^b Pemfigoīds Bullozs dermatīts Iegūta bulloza epidermolīze Eritematoza tūska ^f Pseudocelulīts Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs ^e	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

- ^a ar neutropēniju vai bez tās
- ^b dažos gadījumos ar letālu iznākumu
- ^c dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi
- ^d kopā ar elpošanas nepietiekamību
- ^e novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu
- ^f galvenokārt kājās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotie pārdozēšanas simptomi ietver neutropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukoziņu, sensoro polineuropātiju un izsitumus. Pārdozēšanas paredzamās komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar neutropēniju, trombocitopēniju un anēmiju. Turklāt var novērot infekciju ar drudzi vai bez tā, caureju un/vai mukoziņu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti jākontrolē, nosakot asins ainu, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija.

Jāapsver kalcija folāta/folīnskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, folijskābes analogi, ATĶ kods: L01BA04.

Pemetrexed Lilly (pemetrekseds) ir daudzņēmķu pretvēža antifolātu līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folāta atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds darbojas kā daudzņēmķu antifolāts, inhibējot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicinamīda ribonukleotīdformiltransferāzi (GARFT), kas ir galvenie no folāta atkarīgie enzīmi timidīna un purīna nukleotīdu biosintēzei *de novo*. Pemetrekseds tiek transportēts šūnās gan ar reducētu folāta nesēju, gan ar membrānas folātu saistošo olbaltumu transportsistēmas palīdzību. Šūnā enzīma folipoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir pat vēl spēcīgāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā mērā normālos audos. Poliglutamācijas metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, kas izraisa ilgstošu zāļu iedarbību ļaundabīgās šūnās.

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

EMPHACIS pētījumā, kas bija randomizēts, vienkārši maskēts, 3. fāzes daudzcentru pētījums, lai salīdzinātu pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas lietošanu ar cisplatīna monoterapijas lietošanu ar ķīmijterapiju neārstētiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, pierādīts, ka pacientiem, kas ārstēti ar pemetrekseda un cisplatīna kombināciju, salīdzinot ar cisplatīna monoterapiju saņēmušiem pacientiem, klīniski nozīmīgi (par 2–8 mēnešiem) uzlabojās dzīvildzes mediāna.

Pētījuma laikā, lai mazinātu toksicitāti, pacienta terapijai pievienoja papildterapiju ar folskābi un B₁₂ vitamīnu mazās devās. Šī pētījuma primāro analīzi veica visu to pacientu populācijai, kas nejaušināti bija iedalīti ārstēšanas grupā pētāmo zāļu saņemšanai (randomizētie un ārstētie). Apakšgrupas analīzi veica pacientiem, kuri saņēma folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju visas pētījuma terapijas laikā (pilna papildterapija). Šīs efektivitātes analīzes rezultāti ir apkopoti tālāk sniegtajā tabulā.

5. tabula. Pemetrekseda un cisplatīna efektivitāte, salīdzinot ar cisplatīnu, ļaundabīgas pleiras mezoteliomas gadījumā

Efektivitātes rādītājs	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņēma pilnu papildterapiju	
	Pemetrekseds /cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds /cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log rank testa p vērtība ^a	0,020		0,051	
Laika līdz audzēja progresēšanai mediāna (mēneši) (95% TI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log rank testa p vērtība ^a	0,001		0,008	
Laiks līdz terapijas neveiksmei (mēneši) (95% TI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log rank testa p vērtība ^a	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs ^b (95% TI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fišera testa p vērtība ^a	< 0,001		< 0,001	

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība attiecas uz salīdzinājumu starp grupām.

^b Pemetrekseda/cisplatīna grupā randomizētie un ārstētie (N = 225) un pilnu papildterapiju saņēmušie pacienti (N = 167).

Statistiski nozīmīgu klīniski svarīgu simptomu (sāpju un aizdusas), kas saistīti ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā (212 pacienti), salīdzinot ar tikai cisplatīna lietotāju grupu (218 pacienti), pierādīja, izmantojot Plaušu vēža simptomu skalu. Novēroja arī statistiski nozīmīgas plaušu funkcionālo testu atšķirības. Atšķirības starp ārstēšanas grupām noteica pēc plaušu funkcijas uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā un pēc plaušu funkcijas pasliktināšanās laika gaitā kontroles grupā.

Dati par pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, kas ārstēti tikai ar pemetreksedu, nav pietiekami. Pemetrekseds 500 mg/m² devā tika pētīts kā vienīgais līdzeklis 64 iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušajiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 14,1%.

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, ir konstatēts, ka ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) n = 238) dzīvildzes mediāna bija 8,3 mēneši, bet ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288) dzīvildzes mediāna bija 7,9 mēneši. Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšņu plaušu vēža histoloģijas ietekmes uz terapeitisko efektu saistībā ar kopējo dzīvildzi analīze liecināja par pemetrekseda pārākumu salīdzinājumā ar docetakselu, izņemot gadījumus ar izteiktām plakanšūnu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, korigētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), un par docetaksela pārākumu plakanšūnu

karcinomas histoloģijas gadījumos (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, koriģētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības.

Viena atsevišķa, randomizēta, 3. fāzes, kontrolēta pētījuma ierobežotie klīniskie dati liecina, ka pemetrekseda efektivitāte (kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas) ir līdzīga gan pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar docetakselu (n=41), gan pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma docetakselu (n=540).

6. tabula. Pemetrekseda efektivitāte, salīdzinot ar docetakselu, NSŠPV - ITT populācijā

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediāna (mēn.)	8,3	7,9
▪ Mediānas 95% TI	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RA		0,99
▪ RA 95% TI		(0,82 – 1,20)
▪ Līdzvērtības p vērtība (RA)		0,226
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediāna	2,9	2,9
▪ RA (95% TI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediāna	2,3	2,1
▪ RA (95% TI)		0,84 (0,71 – 0,997)
Atbildes reakcija (n: pacienti ar atbildes reakciju)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atbildes reakcijas rādītājs (%) (95% TI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabila slimība (%)	45,8	46,4

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; RA = riska attiecība; ITT = pacienti, kuriem bija paredzēta terapija; n = kopējais populācijas lielums.

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda un cisplatīna lietošana ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1.

Primārā efektivitātes analīze pamatojās uz ITT populāciju. Galveno efektivitātes mērķa kritēriju sensitivitātes analīzes tika izvērtētas arī Protokolam atbilstošajā (PA) populācijā. Efektivitātes analīzes, izmantojot PA populāciju, saskan ar analīzēm attiecībā uz ITT populāciju un liecina, ka pemetrekseda un cisplatīna kombinācija (AC) nav mazvērtīgāka par gemcitabīna un cisplatīna kombināciju (GC).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95% TI = 0,94-1,15), un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs bija 30,6% (95% TI = 27,3- 33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2% (95% TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei nejaudināti tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

Nesīkšņu plaušu vēža histoloģijas ietekmes uz kopējo dzīvildzi analīze liecina par klīniski nozīmīgām dzīvildzes atšķirībām atkarībā no histoloģijas (skatīt zemāk tabulu).

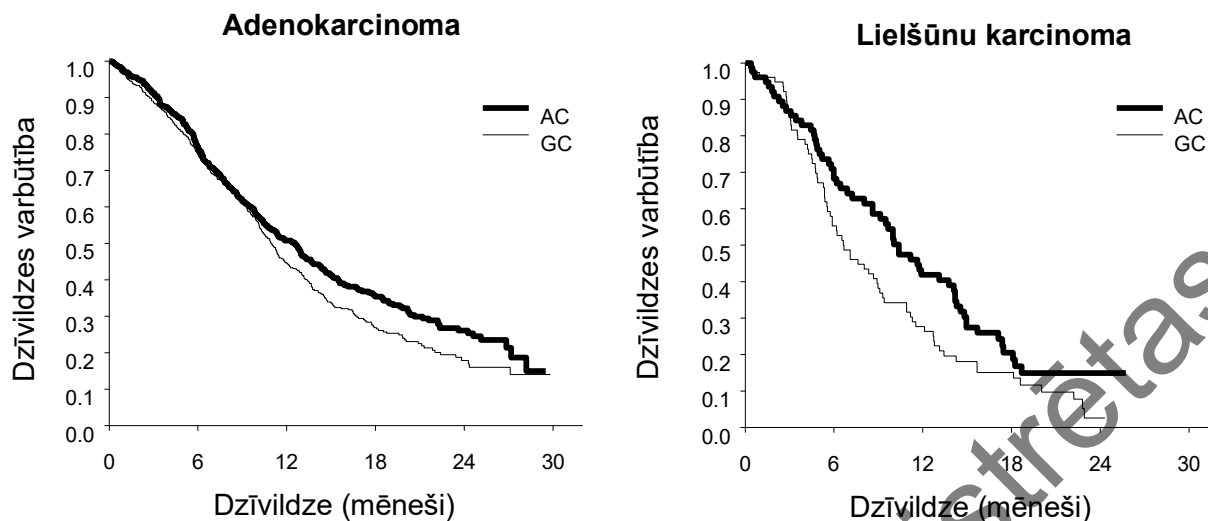
7. tabula. Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi – ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas.

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	Līdzvērtības p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Lielšūnu (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
Cits (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
Plakanšūnu (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

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; ITT = pacienti, kuriem bija paredzēta terapija; n = kopējais populācijas lielums.

^a Statistiski nozīmīgi attiecībā uz līdzvērtību, ar visu ticamības intervālu RA ievērojami zem līdzvērtības robežvērtības 1,17645 (p <0,001).

Kaplaņa Meiera līknes: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz pemetreksedu un cisplatīna kombinācijas drošuma profilu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu un cisplatīnu, bija vajadzīgs mazāks skaits pārliešanu (16,4%, salīdzinot ar 28,9%, $p < 0,001$), eritrocītu pārliešanu (16,1%, salīdzinot ar 27,3%, $p < 0,001$) un trombocītu pārliešanu (1,8, salīdzinot ar 4,5%, $p = 0,002$). Pacientiem vajadzēja arī mazāk eritropoetīna/darbopoetīna (10,4%, salīdzinot ar 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1%, salīdzinot ar 6,1%, $p = 0,004$), kā arī dzelzs preparātu (4,3%, salīdzinot ar 7,0%, $p = 0,021$).

NSŠPV, uzturošā terapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta uzturošās terapijas ar pemetreksedu un labākās atbalsta aprūpes (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo plus BSC ($n = 222$) pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kuriem nebija progresēšanas pēc 4 pirmās izvēles dubultterapijas cikliem ar cisplatīnu vai karboplatīnu kombinācijā ar gemoitabīnu, paklitakselu vai docetakselu. Pirmās izvēles dubultterapija ar pemetreksedu nebija iekļauta. Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1. Pacienti saņēma uzturošu terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 uzturošās terapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. Kopumā 213 pacienti (48,3%) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas cikliem un kopumā 103 pacienti (23,4%) pabeidza ≥ 10 cikliem.

Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*); dzīvildze bez slimības progresēšanas uzlabojanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($n = 581$, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāni attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (risika attiecība = 0,60, 95% TI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku PFS novērtējuma rezultātus. Kopējās populācijas ($n = 663$) mediānā kopējā dzīvildze bija 13,4 mēneši pemetrekseda grupā un 10,6 mēneši placebo grupā, risika attiecība = 0,79 (95% TI = 0,65 – 0,95, $p = 0,01192$).

Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ($n = 430$, neatkarīgi

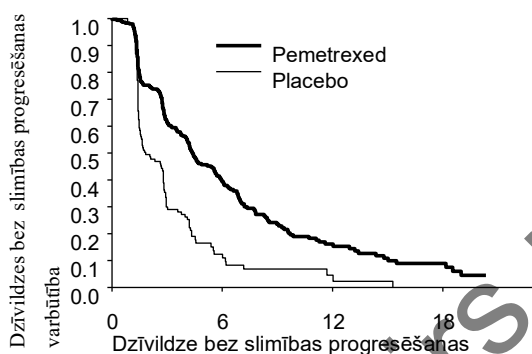
novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 37-0,60, p = 0,00001). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (n = 481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002).

PFS un kopējās dzīvildzes rezultāti pacientiem ar plakanšūnu histoloģiju neliecina par kādām pemetrekseda priekšrocībām salīdzinājumā ar placebo.

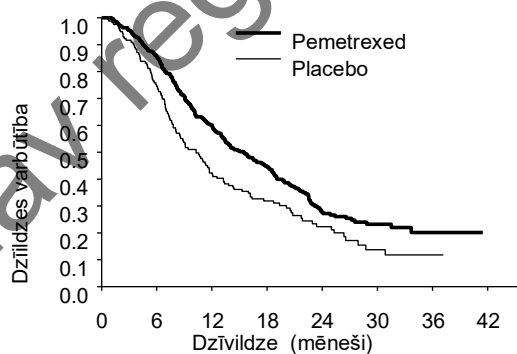
Klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības histoloģijas apakšgrupās nenovēroja.

JMEN: Kaplana Meiera dzīvildzes bez progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes līknes pemetreksedam, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas

Dzīvildze bez slimības progresēšanas



Kopējā dzīvildze



PARAMOUNT

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda uzturošās terapijas plus BSC (n = 359) un placebo plus BSC (n = 180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kuriem nebija slimības progresēšanas pēc četriem pirmās izvēles dubultterapijas ar pemetreksedu un cisplatīna kombinācijas cikliem. No 939 pacientiem, kuri saņēma indukcijas terapiju ar pemetreksedu un cisplatīnu, 539 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pemetrekseda uzturošo terapiju vai placebo. No randomizētajiem pacientiem 44,9 % bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, un 51,9 % bija stabilas slimības atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar pemetreksedu un cisplatīnu. Uzturošās terapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem ECOG funkcionālā stāvokļa skalas rādītājam vajadzēja būt 0. vai 1. Laika no pemetrekseda un cisplatīna indukcijas terapijas līdz uzturošās terapijas uzsākšanai mediāna gan pemetrekseda grupā, gan placebo grupā bija 2,96 mēneši. Randomizētie pacienti saņēma uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāti un drošumu vērtēja no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti saņēma vidēji 4 pemetrekseda uzturošās terapijas ciklus un 4 placebo ciklus. Pavisam 169 pacienti (47,1 %) saņēma ≥ 6 pemetrekseda uzturošās terapijas ciklus, kas kopumā veido vismaz 10 pemetrekseda terapijas ciklus.

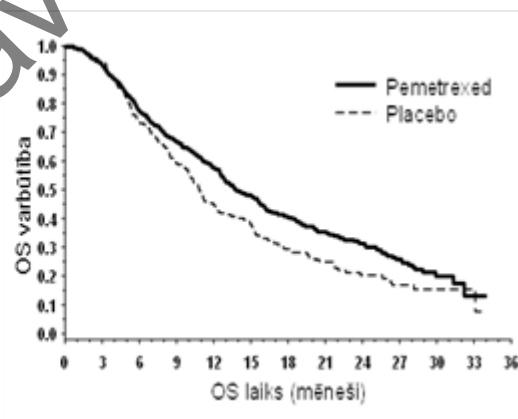
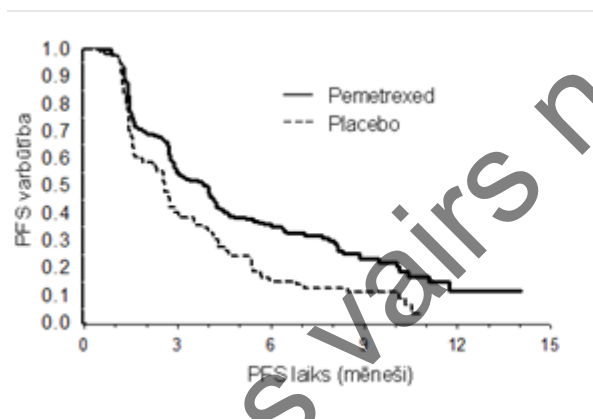
Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS rādītāju uzlabošanu pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi novērtētā populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (risks attiecība = 0,64, 95 % TI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieka veiktā PFS vērtējuma rezultātus. Randomizētajiem pacientiem, nosakot no pemetrekseda un pirmās izvēles cisplatīna indukcijas terapijas sākuma, pētnieka noteiktās PFS mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (risks attiecība = 0,59; 95 % TI = 0,47–0,74).

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (mediāna 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, risks attiecība = 0,78, 95% TI 0,64–0,96, p = 0,0195). Šīs dzīvildzes galīgās analīzes laikā pemetrekseda grupā 28,7 % pacientu bija dzīvi vai zaudēti novērošanai salīdzinājumā ar 21,7 % placebo grupā. Pemetrekseda relatīvā terapeitiskā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (arī atkarībā no slimības stadijas, atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju, ECOG PS, smēķēšanas, dzimuma, histoloģijas un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota nekorigētajā OS un PFS analīzē. Pemetrekseda grupā viena un divu gadu dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 58 % un 32 % salīdzinājumā ar 45 % un 21 % pacientiem placebo grupā. Kopš tika sākta pirmās izvēles indukcijas terapija ar pemetreksedu un cisplatīnu, pacientu kopējās dzīvildzes mediāna pemetrekseda un placebo grupā bija attiecīgi 16,9 un 14,0 mēneši (risks attiecība 0,78, 95 % TI 0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma attiecīgi 64,3 % un 71,7 % pemetrekseda un placebo grupas pacientu.

PARAMOUNT: Kaplana Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) liknes, turpinot pemetrekseda uzturošo terapiju salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (mērījumi veikti no randomizācijas)

Dzīvildze bez slimības progresēšanas

Kopējā dzīvildze



Pemetrekseda uzturošās terapijas drošuma profils abos pētījumos — JMEN un PARAMOUNT — bija līdzīgs.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur pemetreksedu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc monoterapijas lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā. Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo

24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportviela). Pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un plazmas eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min). Klīrensa atšķirības pacientu vidū ir mērenas 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika ir vienāda vairākos ārstēšanas ciklos.

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīgi lietots cisplatīns. Iekšķīgi lietotas folskābes un intramuskulāri ievadīta B₁₂ vitamīna papildterapija neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pemetrekseda lietošana grūsnām pelēm izraisīja samazinātu augļa dzīvotspēju, samazinātu augļa svaru, nepilnīgu dažu skeleta struktūru pārkaulošanos un aukslēju šķeltni.

Pemetrekseda lietošana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti, kam raksturīgi samazināti fertilitātes rādītāji un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus ilgi tika veiktas intravenozas bolus injekcijas, novēroja ietekmi uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija audu deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var vājināt vīriešu fertilitāti. Sieviešu fertilitāte nav pētīta.

Pemetrekseds nebija mutagēns ne *in vitro* hromosomu aberācijas testā Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, ne Eimsa testā. Pierādīts, ka pemetrekseds ir klastogēns *in vivo* kodolīnu testā pelēm.

Pētījumi pemetrekseda kancerogēnisko īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Pemetrekseds ir fizikāli nesaderīgs ar kalciju saturošiem šķīdinātājiem, to skaitā Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām. Citu saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Izšķīdinātie un infūziju šķīdumi

Pagatavojot kā norādīts, Pemetrexed Lilly izšķīdinātais un infūziju šķīdums nesatur pretmikrobu konservantus. Pemetrekseda izšķīdināto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas uzglabājot ledusskapī. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. tipa stikla flakonā ar gumijas aizbāzni ir 100 mg pemetrekseda.
Iepakojumā ir 1 flakons.

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. tipa stikla flakonā ar gumijas aizbāzni ir 500 mg pemetrekseda.
Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptiku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Lilly flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Izšķīdiniet 100 mg flakonu saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.

Viegli groziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs, un tā krāsa var būt no bezkrāsainas līdz dzeltenai vai zaļgani dzeltenai, tai nav nelabvēlīgas neietekmes uz zāļu kvalitāti. Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6 – 7,8. **Nepieciešama turpmāka atšķaidīšana.**

4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
5. Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiņiem.
6. Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet zāles.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā

Tāpat kā, lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, pagatavojot pemetrekseda infūziju šķīdumus, jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus. Ja pemetrekseda šķīdums nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties un kārtīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja pemetrekseda šķīdumi nonāk saskarē ar gļotādām, noskalojiet tās kārtīgi ar ūdeni. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA
Houten, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/15/1034/001
EU/1/15/1034/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 14. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lilly France
Zone Industrielle
2 Rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā).

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, sālsskābe, nātrija hidroksīds (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA
Houten
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1034/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā).

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, sālsskābe, nātrija hidroksīds (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA
Houten
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1034/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *Pemetrexed*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pemetrexed Lilly un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Lilly lietošanas
3. Kā lietot Pemetrexed Lilly
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemetrexed Lilly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pemetrexed Lilly un kādam nolūkam tās lieto

Pemetrexed Lilly ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

Pemetrexed Lilly lieto kombinācijā ar cisplatīnu, citām pretvēža zālēm, ļaundabīgas pleiras mezoteliomas (vēža veids, kas skar plaušu apvalku) ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju.

Pemetrexed Lilly lieto arī kombinācijā ar cisplatīnu vēlīnas stadijas plaušu vēža sākotnējai ārstēšanai.

Pemetrexed Lilly Jums var nozīmēt, ja Jums ir vēlīnas stadijas plaušu vēzis un slimība nav reaģējusi uz ārstēšanu vai ja sākotnējā ķīmijterapija to nav būtiski mainījusi.

Pemetrexed Lilly ir arī līdzeklis vēlīnas stadijas plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuriem slimība progresējusi pēc sākotnējās ķīmijterapijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Lilly lietošanas

Nelietojiet Pemetrexed Lilly šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret pemetreksedu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti; ārstēšanas ar Pemetrexed Lilly laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc;
- ja nesen esat saņēmis (-usi) vai gatavojaties saņemt vakcīnu pret dzeltenu drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Lilly saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

Ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši nieru darbības traucējumi, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu, jo varbūt Jūs nedrīkstat saņemt Pemetrexed Lilly.

Pirms katras infūzijas Jums paņems asins paraugus, lai novērtētu, vai Jums ir pietiekama nieru un aknu darbība un lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu, lai saņemtu Pemetrexed Lilly. Ārsts var izlemt mainīt devu vai atlikt ārstēšanu atkarībā no Jūsu vispārējā stāvokļa un, ja Jūsu asins

šūnu skaits ir pārāk mazs. Ja Jūs saņemat arī cisplatīnu, ārsts pārliecināsies, vai Jūs esat pietiekami hidratēts un saņemat atbilstošu ārstēšanu, lai pirms un pēc cisplatīna saņemšanas novērstu vemšanu.

Lūdzu informējiet savu ārstu, ja Jums ir veikta vai ir paredzēta staru terapija, jo, lietojot Pemetrexed Lilly, var būt agrīna vai vēlīna reakcija uz starojumu.

Ja nesen esat vakcinēts, lūdzu, pastāstiet to ārstam, jo, lietojot Pemetrexed Lilly, tas var izraisīt nevēlamas blakusparādības.

Ja Jums pašreiz ir vai agrāk ir bijusi sirds slimība, lūdzu, pastāstiet to savam ārstam.

Ja Jums ap plaušām uzkrājas šķidrums, ārsts var izlemt izvadīt šo šķidrumu pirms Pemetrexed Lilly lietošanas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav atļauts lietot bērniem vai pusaudžiem, jo nav pieredzes par to lietošanu 18 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Pemetrexed Lilly

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat jebkādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tai skaitā zāles, ko pārdod bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Pamatojoties uz Jums plānoto Pemetrexed Lilly infūzijas datumu un vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāiesaka, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Jāizvairās no Pemetrexed Lilly lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Lilly lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Lilly sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to ārstam. Ārstēšanas ar Pemetrexed Lilly laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Lilly lietošanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Lilly terapijas laikā un vēl 6 mēnešus pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija. Ja vēlaties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc zāļu saņemšanas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas saglabāšanu. Vīriešiem pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas iekonservēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pemetrexed Lilly Jums var izraisīt nogurumu. Esiet uzmanīgi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismu(-s).

Pemetrexed Lilly satur nātriju

Pemetrexed Lilly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā šo zāļu flakonā ir mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pemetrexed Lilly 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā šo zāļu flakonā ir 54 mg nātrija (vārāmā/galda sāls galvenās sastāvdaļas). Tas atbilst 2,7 % no pieaugušajiem ieteicamās maksimālās ar uzturu saņēmamās nātrija dienas devas.

3. Kā lietot Pemetrexed Lilly

Pemetrexed Lilly deva ir 500 miligrami uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru. Jums izmērīs auguma garumu un Jūs nosvērs, lai aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu. Ārsts izmantos šo ķermeņa virsmas laukumu, lai aprēķinātu Jums pareizo devu. Šo devu var pielāgot vai ārstēšanu var atlikt atkarībā no asins šūnu skaita un Jūsu vispārējā stāvokļa. Pirms ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits, medicīnas māsa vai ārsts sajauks Pemetrexed Lilly pulveri ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Jūs vienmēr saņemsiet Pemetrexed Lilly infūzijas veidā kādā no vēnām. Infūzija ilgs aptuveni 10 minūtes.

Pemetrexed Lilly lietošana kombinācijā ar cisplatīnu:

ārsts vai slimnīcas farmaceits noteiks Jums nepieciešamo devu, pamatojoties uz Jūsu garumu un ķermeņa masu. Cisplatīnu arī ievada infūzijas veidā vienā no vēnām aptuveni 30 minūtes pēc tam, kad pabeigta Pemetrexed Lilly infūzija. Cisplatīna infūzija ilgs aptuveni 2 stundas.

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildus zāles:

kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divreiz dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Lilly, Pemetrexed Lilly lietošanas dienā un dienu pēc tam. Šīs zāles Jums jālieto, lai samazinātu ādas reakciju biežumu un smaguma pakāpi, kas Jums var rasties pretvēža terapijas laikā.

Vitamīnu papildterapija: Pemetrexed Lilly lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1000 mikrogramu), kas Jums būs jālieto reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms Pemetrexed Lilly pirmās devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc Pemetrexed Lilly pēdējās devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Lilly lietošanas un pēc tam aptuveni vienu reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Lilly terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm reakcijām:

- drudzis vai infekcija (attiecīgi bieži vai ļoti bieži): ja Jums ir temperatūra 38°C vai augstāka, svīšana vai infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepsē) var būt smaga un izraisīt nāvi;
- ja Jūs sajūtat sāpes krūtīs (bieži) vai Jums ir ātra sirdsdarbība (retāk);
- ja Jums ir sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā (ļoti bieži);
- alerģiska reakcija: ja Jums rodas izsitumi uz ādas (ļoti bieži)/dedzināšanas vai durstīšanas sajūta (bieži) vai drudzis (bieži). Retos gadījumos ādas reakcijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums ir smagi izsitumi, nieze vai bullas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- ja Jums rodas nogurums, ģībšanas sajūta, viegli rodas elpas trūkums vai ja Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt mazāk hemoglobīna nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži);

- ja Jums rodas asiņošana no smaganām, deguna vai mutes, vai asiņošana, kas neapstājas, sārts vai rozīgs urīns, negaidīts asinsizplūdums (jo Jums var būt mazāk trombocītu nekā normā, kas ir novērojams bieži);
- ja Jums rodas pēkšņš elpas trūkums, stipras sāpes krūtīs vai klepus ar asiņainām krēpām (retāk) (tas var liecināt par trombu plaušu asinsvados).

Lietojot Pemetrexed Lilly, iespējamās blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Infekcija

Faringīts (rīkles iekaisums)

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits

Mazs balto asins šūnu skaits

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija)

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē

Ēstgribas zudums

Vemšana

Caureja

Slikta dūša

Ādas izsitumi

Ādas lobīšanās

Asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem

Nogurums

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Asins infekcija

Drudzis ar mazu neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaitu

Mazs trombocītu skaits

Alerģiska reakcija

Ķermeņa šķidrumu zudums

Garšas sajūtas pārmaiņas

Kustību nervu bojājums, kas var izraisīt muskuļu vājumu un atrofiju, galvenokārt rokās un kājās

Sensoro nervu bojājumu dēļ ir iespējams sajūtu zudums, dedzinošas sāpes un nestabila gaita

Reibonis

Konjunktīvas (membrāna, kas izklāj plakstiņus un sedz acs baltumu) iekaisums vai pietūkums

Acu sausums

Acu asarošana

Konjunktīvas (membrāna, kas izklāj plakstiņus un sedz acs baltumu) un radzenes (caurspīdīgais slānis varavīksnienes un acs zīlītes priekšā) sausums

Plakstiņu pietūkums

Acu bojājumi, ko pavada acu sausums, asarošana, kairinājums un/vai sāpes

Sirds mazspēja (stāvoklis, kas ietekmē sirds muskuļu sūkņēšanas spēku)

Nevienmērīgs sirds ritms

Gremošanas traucējumi

Aizcietējums

Sāpes vēderā

Aknas: paaugstināts aknās radušos vielu līmenis asinīs

Pastiprināta ādas pigmentācija

Niezoša āda

Izsitumi uz ķermeņa - katrs plankums atgādina buļļa aci

Matu izkrišana

Nātrene

Nieru darbības apstāšanās

Nieru darbības pasliktināšanās

Drudzis

Sāpes

Pārmērīgi liels šķidrums daudzums ķermeņa audos, kas izraisa pietūkumu
Sāpes krūtīs
Gremošanas sistēmas gļotādu iekaisums un čūlošanās

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās
Insults
Insulta veids, kad ir nosprostota artērija, pa kuru asinis tiek nogādātas smadzenēs
Asiņošana galvaskausa iekšienē
Stenokardija (sirds apasiņošanas samazināšanās izraisītas sāpes krūtīs)
Miokarda infarkts
Koronāro artēriju sašaurināšanās vai nosprostošanās
Paātrināta sirdsdarbība
Nepietiekama ekstremitāšu apasiņošana
Vienas plaušu artērijas aizsprostošanās
Plaušu gļotādas iekaisums un čūlošanās kopā ar elpošanas traucējumiem
Koši sarkanu asiņu izdalīšanās no anālās atveres
Asiņošana kuņģa-zarnu traktā
Zarnu plīsums
Barības vada gļotādas iekaisums
Resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var būt kopā ar zarnu vai rektālu asiņošanu (novērota tikai pēc šo zāļu lietošanas kombinācijā ar cisplatīnu)
Barības vada gļotādas virsmas iekaisums, tūska, eritēma un erozija, ko izraisījusi staru terapija
Plaušu iekaisums, ko izraisījusi staru terapija

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Sarkano asins šūnu sabrukšana
Anafilaktiskais šoks (smaga alerģiska reakcija)
Aknu iekaisums
Ādas apsārtums
Ādas izsitumi, kas izveidojas visā iepriekš apstarotajā vietā

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Ādas un mīksto audu infekcijas
Stīvensa-Džonsona sindroms (smagas ādas un gļotādu reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai)
Toksiska epidermas nekrolīze (smagas ādas reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai)
Autoimūni traucējumi, kas izraisa ādas izsitumus un lobīšanos uz kājām, rokām un vēdera
Ādas iekaisums, kam raksturīgi ar šķidrumu pildīti pūšļi
Ādas trauslums, tūzns un erozijas, kā arī rētu veidošanās
Apsārtums, sāpes un pietūkums, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs
Ādas un zemādas taukaudu iekaisums (pseidocelulīts)
Ādas iekaisums (dermatīts)
Iekaisusi, niezoša, sarkana, plaisājoša un raupja āda
Intensīvi niezoši plankumi

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Diabēta forma, ko galvenokārt izraisa nieru patoloģija
Nieru darbības traucējumi, kas ietver nieru kanāliņus veidojošo epitēlijšūnu bojāeju

Jums var būt jebkurš no šiem simptomiem un/vai stāvokļiem. Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts, ja parādās kāda no šīm nevēlamajām blakusparādībām.

Ja Jums ir šaubas par kādu blakusparādību(-ām), konsultējieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pemetrexed Lilly

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Izšķīdinātie infūziju šķīdumi: zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ir pagatavotas atbilstoši norādījumiem, pemetrekseda izšķīdināto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 24 stundām ilgi uzglabājot ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) temperatūrā.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; neizlietotais šķīdums jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Lilly satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds.

Pemetrexed Lilly 100 mg: katrā flakonā ir 100 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā).

Pemetrexed Lilly 500 mg: katrā flakonā ir 500 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda nātrija sāls veidā).

Pēc izšķīdināšanas pemetrekseda daudzums šķīdumā ir 25 mg/ml. Pirms ievadīšanas veselības aprūpes speciālistam ir jāveic papildus atšķaidīšana.

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts (E421), sālskābe un nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu „Pemetrexed Lilly satur nātriju”).

Pemetrexed Lilly ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Lilly ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Tas ir balts līdz gaiši dzeltens vai zaļgandzeltens liofolizēts pulveris.

Tas ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA
Houten
Nīderlande

Ražotājs

Lilly France S.A.S.
rue du Colonel Lilly
F-67640 Fegersheim
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91-663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 6 7364000

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <MM/GGGG>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

<-----
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un iznīcināšanu

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptiku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Lilly flakonu skaitu. Katrā flakonā ir vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Pemetrexed Lilly 100 mg:
izšķīdiniet 100 mg flakona saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.
Pemetrexed Lilly 500 mg:
izšķīdiniet 500 mg flakona saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.
Viegli groziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs, un tā krāsa ir no bezkrāsainas līdz dzeltenai vai zaļgani dzeltenai, kas nelabvēlīgi neietekmē zāļu kvalitāti. Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6 – 7,8. **Nepieciešama turpmāka atšķaidīšana.**
4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
5. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un infūzijas maisījumiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, arī Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.
6. Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet zāles.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi sagatavošanas un ievadīšanas laikā: tāpat kā lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, sagatavojot pemetrekseda šķīdumus infūzijām, jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus. Ja pemetrekseda šķīdums nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties un rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja pemetrekseda šķīdumi nonāk saskarē ar gļotādu, rūpīgi noskalojiet to ar ūdeni. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.