

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Armisarte 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg pemetrekseda (*Pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (4 ml) satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (20 ml) satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (34 ml) satur 850 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (40 ml) satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenīgs vai gaiši dzeltenīgi zaļš šķīdums.

pH ir robežās no 7,0 līdz 8,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Pemetrekseds indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas monoterapijai balstterapijā pacientiem, kuriem slimība nav progresējusi uzreiz pēc platīnu saturošu līdzekļu ķīmijterapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pemetreksedu drīkst lietot tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Pemetrekseds kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā pemetrekseda deva ir 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), ievadot 10 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Ieteicamā cisplatīna deva ir 75 mg/m² ĶVL divu stundu ilgas infūzijas veidā 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).

Pemetrekseds monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā pemetrekseda deva ir 500 mg/m² ĶVL, ievadot 10 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā katrā 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 divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem jāsaņem arī vitamīnu papildterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jālieto folskābe iekšķīgi vai folskābi saturoši multivitamīni (350 – 1000 mikrogrami) katru dienu. Septiņas dienas pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas jālieto vismaz piecas folskābes devas un jāturpina to lietot visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pēdējās pemetrekseda devas. Pacientiem jāsaņem arī intramuskulāra B₁₂ vitamīna injekcija (1000 mikrogrami) nedēļu pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas un reizi 3 ciklos pēc tam. 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, tajā skaitā nosakot leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analīzēm, 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 ≥ 100000 šūnas/mm³.

Kreatinīna klīrensam jābūt ≥ 45 ml/min.

Kopējam bilirubīna līmenim jābūt $\leq 1,5$ reizes virs normas augšējās robežas. Sārmainās fosfatāzes (SF), aspartātaminotransferāzes (AsAT) un alanīnaminotransferāzes (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 pemetrekseds tiek lietots kā vienīgais līdzeklis vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula – Devas pielāgošanas tabula pemetreksedam (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – hematoloģiskā toksicitāte	
Mazākais ANS < 500/mm ³ un mazākais trombocītu skaits ≥ 50000/mm ³	75% no iepriekšējās devas (gan pemetreksedam, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits <50000/mm ³ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan pemetreksedam, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits <50000/mm ³ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan pemetreksedam, gan cisplatīnam)

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

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

2. tabula – Devas pielāgošanas tabula pemetreksedam (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – nehematoloģiskā toksicitāte^{a,b}		
	Pemetrekseda deva (mg/m²)	Cisplatīna deva (mg/m²)
Jebkura 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, izņemot mukoziņu	75% no iepriekšējās devas	75% no iepriekšējās devas
Jebkura caureja, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija (neatkarīgi no pakāpes), vai 3. vai 4. pakāpes caureja	75% no iepriekšējās devas	75% no iepriekšējās devas
3. vai 4. pakāpes mukoziņš	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 pemetrekseda un cisplatīna devas pielāgošana ir sniegta 3. tabulā. Pacientam ir jāpārtrauc terapija, ja rodas 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

3. tabula – Devas pielāgošanas tabula pemetreksedam (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – neirotoksicitāte		
VTK^a pakāpe	Pemetrekseda 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 pemetreksedu jāpārtrauc, ja pacientam rodas hematoloģiska vai nehematoloģiska 3. vai 4. pakāpes toksicitāte pēc 2 devas samazināšanas reizēm vai nekavējoties, ja tiek novērota 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

Īpašas populācijas

Gados vecākiem cilvēkiem

Klīniskajos pētījumos nav iegūti pierādījumi, ka 65 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem ir palielināts blakusparādību risks, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Nav nepieciešama cita veida devas samazināšana, izņemot to, kas ieteikta visiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

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

Pacientiem 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. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 45 ml/min, nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Nav pietiekamu datu par pemetrekseda lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu mazāku par 45 ml/min, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Nav novērota sakarība starp AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeni un pemetrekseda farmakokinētiku. Tomēr pacienti ar aknu darbības traucējumiem, piemēram, tie, kuriem bilirubīna līmenis $> 1,5$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu un/vai aminotransferāžu līmenis $> 3,0$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (nav metastāzes aknās), vai $> 5,0$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (ir metastāzes aknās), nav specifiski pētīti.

Lietošanas veids

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

Informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāveic pirms pemetrekseda sagatavošanas lietošanai vai tā lietošanas laikā, un ieteikumus par Armisarte atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Krūts barošanas periods (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 nomākumam parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst ievadīt pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) nav atjaunojies ≥ 1500 šūnas/mm³ līmenī un trombocītu skaits nav atjaunojies ≥ 100000 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).

Ir novērota mazāka toksicitāte un samazināta 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju sastopamība, 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 līdzvērtīgu preparātu) var samazināt ādas reakciju sastopamību un to smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētīts nepietiekams daudzums pacientu ar kreatinīna klīrensu mazāku par 45 ml/min. Tādēļ pemetrekseda lietošana pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 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 nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL), piemēram, ibuprofēna un acetilsalicilskābes (> 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 ārstēšanai ar pemetreksedu, 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 monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā dehidratācija vai hipertensija vai diabēts anamnēzē. Pēcpreģistrācijas 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, hipernatēmija).

Trešās telpas šķidrums, piemēram, pleirāla izsvīdums vai ascīts, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. 2. fāzes pemetrekseda pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidrumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādējādi jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāžas veikšana pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda kuņģa – zarnu trakta toksicitātes dēļ novērota smaga dehidratācija. 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, tajā skaitā miokarda infarkts, un cerebrovaskulāri traucējumi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vēža slimniekiem bieži ir nomākta imunitāte. Tādēļ nav ieteicams vienlaicīgi ievadīt dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pemetreksedam var būt ģenētiski bojājoša iedarbība. Seksuāli nobriedušiem vīriešiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz pat 6 mēnešiem pēc terapijas beigām. Ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, vīriešiem pirms ārstēšanās uzsākšanas ieteicams konsultēties par spermas uzglabāšanu.

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

Ir ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu pacientiem, kuriem pirms vai pēc pemetrekseda terapijas, vai tās laikā ir veikta staru terapija. Šiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība, kā arī jāuzmanās, lietojot citus radiosensibilizējošos līdzekļus.

Pacientiem, kuri pirms vairākām nedēļām vai gadiem saņēmuši staru terapiju, ziņots par staru terapijas atsitiesa efektu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm tubulārās sekrēcijas rezultātā un mazākā mērā glomerulārās filtrācijas rezultātā. Lietošana vienlaicīgi ar nefrotoksiskiem līdzekļiem (piemēram, aminoglikozīdiem, cilpas diurētiskajiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var aizkavēt pemetrekseda klīrensu. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

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

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) lielu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devu lietošana (NPL, piemēram, ibuprofēna > 1600 mg dienā) un acetilsalicilskābes lietošana lielā devā ($\geq 1,3$ g dienā) var samazināt pemetrekseda elimināciju un līdz ar to palielināt pemetreksedu saistīto 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 lielākā devā 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 ilgāki eliminācijas pusperiodi, piemēram, piroksikāmu vai rofekoksibu, 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, rūpīgi jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitāte, it īpaši kaulu smadzeņu nomākums un kuņģa – zarnu trakta toksicitāte.

Pemetrekseda metabolisms aknās ir ierobežots. *In vitro* pētījumu ar cilvēka aknu mikrosomām rezultāti liecina, ka pemetrekseds neizraisa klīniski nozīmīgu CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 un CYP1A2 metabolizēto aktīvo vielu metaboliskā klīrensa nomākumu.

Mijiedarbība, kas attiecas uz visiem citotoksiskajiem līdzekļiem

Palielinātā trombožu riska dēļ vēža pacientiem bieži tiek lietoti antikoagulanti. Izteiktās interindividuālās koagulācijas stāvokļa dažādības dēļ slimību laikā un iespējamās mijiedarbības dēļ starp iekšķīgi lietojamajiem antikoagulantiem un pretvēža ķīmijterapiju, nepieciešams biežāk kontrolēt INR (*International Normalised Ratio* – Starptautiskais standartizētais koeficients), ja tiek pieņemts lēmums ārstēt pacientu ar iekšķīgi lietojamajiem antikoagulantiem.

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

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama: ar dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta) - sistēmiskas, iespējami letālas, slimības risks. Risks palielinās pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Jāizmanto inaktivētās vakcīnas, ja tādas ir pieejamas (poliomielīts) (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

Nav pieejama informācija par pemetrekseda lietošanu grūtniecēm, bet pemetrekseds, tāpat kā citi antimetabolīti, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnas iedzimtas patoloģijas. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumā, 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 nelabvēlīgas ietekmes iespēju 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

Pemetrekseds neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. 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 monoterapiju vai kombinētu terapiju ziņots par šādām blakusparādībām: kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju; un kuņģa - zarnu trakta toksicitāte, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukozītu un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminosferāžu līmenis, alopecija, nogurums, dehidratācija, izsitumi, infekcija/sepse un neiropātija. Retos gadījumos novērots Stīvensa-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: ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); 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 (pemetrekseds salīdzinājumā ar docetakselu), JMDB (pemetrekseds un cisplatīns salīdzinājumā ar gemcitabīnu un cisplatīnu), JMCH (pemetrekseds 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 limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Leikopēnija Samazināta hemoglobīna koncentrācija	Febrila neitropēnija Samazināts trombocītu skaits	Pancitopēnija	Autoimūna hemolītiska anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas traucējumi Perifēriska motorā neiropātija Perifēriska 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		Sirds mazspēja Aritmija	Stenokardija Miokarda infarkts Koronāro artēriju slimība Supraventrikulārā aritmija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Perifēriska išēmija ^c			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonīts ^{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 s 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 glutamiltransferrāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

- ^a ar neitropēniju 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 neitropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukozītu, sensoro polineuropātiju un izsitumus. Paredzamās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju. Turklāt iespējama infekcija ar drudzi vai bez tā, caureja un/vai mukozīts. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti jānovēro, nosakot asinsšūnu skaitu, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem atbalstoša terapija. Jāapsver kalcija folāta/folskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, folskābes analogi, ATĶ kods: L01BA04.

Pemetrekseds ir vairāku mērķu pretvēža antifolātu līdzeklis, kas iedarbojas, izjaucot svarīgos, no folāta atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnu replikācijai.

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds iedarbojas kā vairāku mērķu antifolāts, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicīnamīda 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 olbaltumvielu 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 aktīvās vielas iedarbību ļaundabīgās šūnās.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pemetreksedu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

EMPHACIS - daudzcentru, randomizētā, vienkārši maskētā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu plus cisplatīnu ar cisplatīnu, ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, pierādīts, ka ar pemetreksedu un cisplatīnu ārstētiem pacientiem novērojama klīniski nozīmīga, vidēji 2,8 mēnešus ilgāka dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai cisplatīnu.

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, kuri pēc

nejaušības principa bija iedalīti ārstēšanas grupā pētījuma 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 tabulā zemāk:

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

Efektivitātes raksturlielums	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņēma pilnu papildterapiju	
	Pemetrekseds / cisplatīns (N=226)	Cisplatīns (N=222)	Pemetrekseds / cisplatīns (N=168)	Cisplatīns (N=163)
Vidējā kopējā dzīvildze (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)
<i>Log rank</i> testa p-vērtība*	0,020		0,051	
Vidējais laiks līdz audzēja progresēšanai (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)
<i>Log rank</i> testa p-vērtība*	0,001		0,008	
Laiks līdz neveiksmīgam ārstēšanas rezultātam (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)
<i>Log rank</i> testa p-vērtība*	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs** (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*	< 0,001		< 0,001	

Apzīmējumi: TI = ticamības intervāls.

* p-vērtība atspoguļo salīdzinājumu starp grupām.

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

Statistiski nozīmīgu klīniski būtisku simptomu (sāpju un elpas trūkuma), kas saistīti ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, uzlabošanas 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.

Nav pietiekamu datu par pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, kuri ārstēti tikai ar pemetreksedu. Pemetrekseds 500 mg/m² devā tika pētīts kā vienīgais līdzeklis 64 iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušiem 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, novērotais vidējais dzīvildzes ilgums 8,3 mēneši ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) N=238) un 7,9 mēneši ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT N=288). Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšūnu plaušu vēža pēterapijas histoloģijas ietekme uz kopējo dzīvildzi bija labāka pemetrekseda (salīdzinot ar docetakselu) grupā bez izteiktām plakanšūnu histoloģijām (N = 399, 9,3 salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, koriģētā RA=0,78; 95 % TI = 0,61-1,00, p=0,047), bet bija labāka docetakselam gadījumos ar plakanšūnu vēža histoloģiju (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 nozīmīgu atšķirību attiecībā uz pemetrekseda drošuma profilu.

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)
▪ Vidēji (m)	8,3	7,9
▪ 95 % TI vidējai vērtībai	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ RA		0,99
▪ 95 % TI RA		(0,82 - 1,20)
▪ “Ne-mazvērtīgāks” p vērtība (RA)		0,226
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Vidēji	2,9	2,9
▪ RA (95 % TI)		0,97 (0,82 – 1,16)
Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Vidēji	2,3	2,1
▪ RA (95 % TI)		0,84 (0,71 - 0,997)
Atbildes reakcija (N: noteikts atbilstoši atbildreakcijai)	(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

Apzīmējumi: TI = ticamības intervāls; RA = riska attiecība; ITT = pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija; N = kopējais populācijas lielums.

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda plus cisplatīna lietošana ar gemcitabīna plus cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), novēroja, ka, lietojot pemetreksedu plus cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) N=862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam plus 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 veiktspējas skalas 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, atbilst analīžu rezultātiem attiecībā uz ITT populāciju un liecina, ka pemetrekseda plus cisplatīna kombinācija (PC) nav mazvērtīgāka par gemcitabīna plus cisplatīna kombināciju (GC). Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildreakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu plus cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu plus 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 plus cisplatīnu, un 28,2% (95 % TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu plus cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei pēc nejaušības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem). Nesīkšūnu plaušu vēža histoloģijas ietekmes uz kopējo dzīvildzi analīze liecina par klīniski nozīmīgām dzīvildzes atšķirībām atkarībā no histoloģijas (skatīt zemāk tabulu).

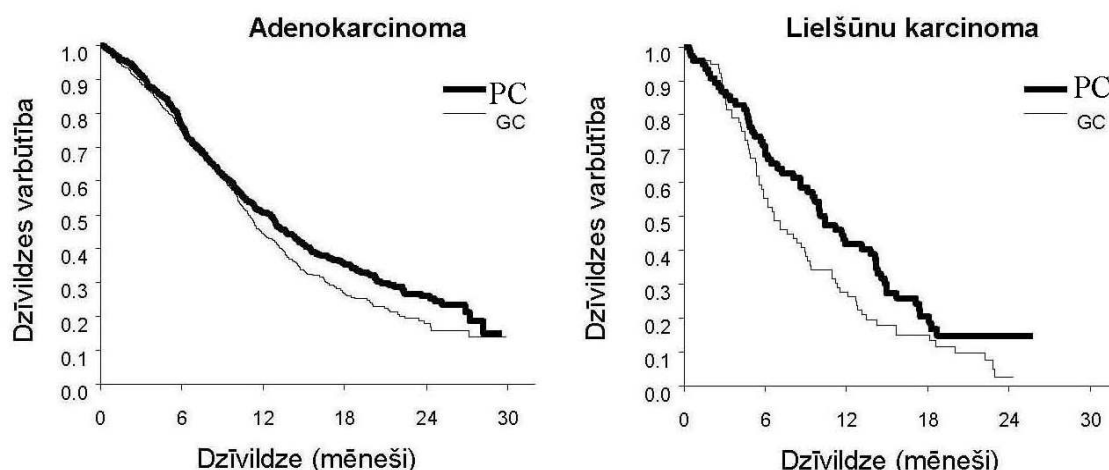
7. tabula. Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu plus cisplatīnu pirmās rindas terapijā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi – ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas.

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Vidējā kopējā dzīvildze mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA)	“Ne-mazvērtīgāks” 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	0,94a (0,84 –	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

Apzīmējumi: TI = ticamības intervāls; ITT = pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija; N = kopējais populācijas lielums.

^a Statistiski nozīmīgi attiecībā uz “ne-mazvērtīgāks”, ar visu ticamības intervālu RA krietni zem “ne-mazvērtīgāks” robežas 1,17645 (p<0,001).

Kaplaņa- Meijera diagrammas: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģiju apakšgrupās netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz pemetrekseda plus cisplatīna kombinācijas drošuma profilu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu plus cisplatīnu, bija nepieciešams mazāks skaits asins 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 bija nepieciešams lietot 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 dzelzi saturošus līdzekļus (4,3%, salīdzinot ar 7,0%, p=0,021).

NSŠPV, balstterapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta pemetrekseda balstterapija plus labākās uzturošās aprūpes (*best supportive care*, BSC) (N=441) efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo plus BSC (N= 222) pacientiem ar lokālu progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kuriem nebija progresēšanas pēc 4 pirmās rindas dupleta terapijas cikliem ar cisplatīnu vai karboplatīnu kombinācijā

ar gemcitabīnu, paklitakselu vai docetakselu. Pirmās rindas dupleta terapija ar pemetreksedu nebija iekļauta. Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG veiktspējas skalas rādītājs bija 0 vai 1. Pacienti saņēma bastterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās rindas (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 balstterapijas terapijas kursus ar pemetreksedu un 3,5 terapijas kursus ar placebo. Kopā 213 pacienti (48,3%) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas kursus un kopā 103 pacienti (23,4%) pabeidza ≥ 10 pemetrekseda terapijas kursus.

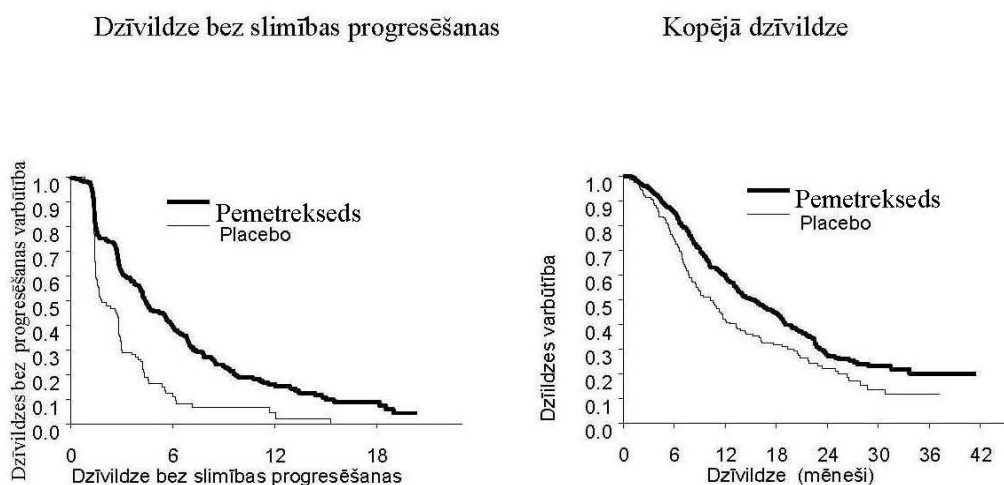
Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju un uzrādīja statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanu pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (N=581, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāni attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (risks attiecība=0,60, 95% TI=0,49-0,73, $p < 0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku dzīvildzes bez slimības progresēšanas novērtējuma atklājumus. Kopējās populācijas (N=663) vidējā kopējā dzīvildze bija 13,4 mēneši pemetrekseda grupā un 10,6 mēneši placebo grupā, risks attiecība=0,79 (95% TI=0,65–0,95, $p=0,01192$).

Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN pētījumā tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSSPV histoloģijai. Pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (N=430, neatkarīgi novērtēta populācija) vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, risks attiecība=0,47 (95% TI=0,37-0,60, $p=0,00001$). Vidējā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (N=481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (risks attiecība=0,70 (95 % TI = 0,56-0,88, $p = 0,002$)). Iekļaujot indukcijas fāzi, vidējā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (risks attiecība=0,71 (95 % TI=0,56-0,88, $p=0,002$)).

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes rezultāti pacientiem ar plakanšūnu histoloģiju neliecina par jebkādam pemetrekseda priekšrocībām salīdzinājumā ar placebo.

Nav novērotas klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās.

JMEN: Kaplana- Meijera dzīvildzes bez progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes diagrammas salīdzinot pemetreksedu ar placebo, pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas:



PARAMOUNT

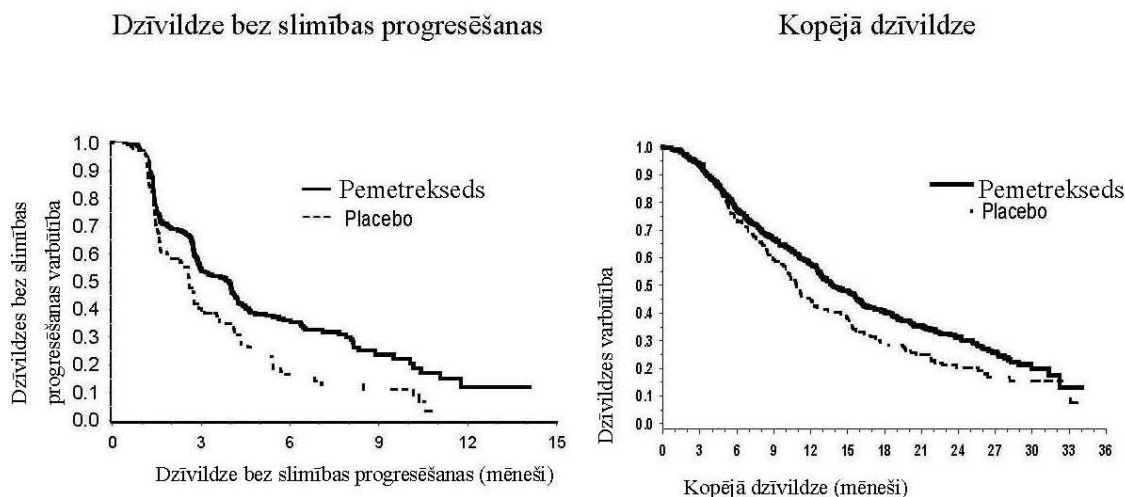
Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda balstterapijas plus BSC (N=359) un placebo plus BSC (N=180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kuriem nebija vērojama slimības progresēšana

pēc 4 pirmās izvēles dubultterapijas, ko veidoja pemetrekseds kombinācijā ar cisplatīnu, kursiem. No 939 pacientiem, kuri bija saņēmuši indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu, 539 pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu pemetrekseda balstterapiju vai placebo. No randomizētajiem pacientiem 44,9% bija pilnīga/daļēja atbildes reakcija, un 51,9% bija stabilas slimības atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu. Balstterapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem ECOG veiktspējas skalas rādītājam vajadzēja būt 0 vai 1. Vidējais laiks no pemetrekseda plus cisplatīna indukcijas terapijas līdz balstterapijas uzsākšanai gan pemetrekseda grupā, gan placebo grupā bija 2,96 mēneši. Randomizētie pacienti saņēma balstterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika vērtēti no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti saņēma vidēji 4 pemetrekseda balstterapijas kursus un 4 placebo terapijas kursus. Pavisam 169 pacienti (47,1 %) saņēma ≥ 6 pemetrekseda balstterapijas kursus, kas kopumā veido vismaz 10 pemetrekseda terapijas kursus.

Šajā pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs un pierādīts statistiski ticams dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītāju uzlabojums pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (N=472, neatkarīgi pārskatīta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (risika attiecība=0,64, 95 % TI=0,51–0,81, p=0,0002). Pacientu skenējumu neatkarīga pārskatīšana apstiprināja pētnieka veiktā dzīvildzes bez slimības progresēšanas vērtējuma atrades. Randomizētajiem pacientiem, veicot mērījumus no pemetrekseda lietošanas sākuma plus pirmās rindas cisplatīna indukcijas terapijas, pētnieka noteiktās dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (risika attiecība = 0,59, 95 % TI=0,47–0,74).

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu plus cisplatīnu (4 terapijas kursiem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz vidējo dzīvildzi (vidēji 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, risika 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, histoloģiskajiem rezultātiem un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota nekoriģētajā kopējās dzīvildzes un dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzē. Pemetrekseda grupā 1 gada un 2 gadu dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 58% un 32% salīdzinājumā ar 45% un 21% pacientiem placebo grupā. Kopš tika sāka pirmās rindas indukcijas terapija ar pemetreksedu plus cisplatīnu, pacientu vidējā kopējā dzīvildze pemetrekseda un placebo grupā bija attiecīgi 16,9 mēneši un 14,0 mēneši (risika 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- Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes (OS) diagrammas, turpinot pemetrekseda balstterapiju salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (mērījumi veikti no randomizācijas)



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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc viena līdzekļa lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 līdz 838 mg/m² devu 10 minūtes ilgas infūzijas veidā. Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka apmēram 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70% līdz 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 nemainīga 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 ievadīšana grūsnām pelēm izraisīja samazinātu augļa dzīvotspēju, samazinātu augļa svaru, nepilnīgu dažu skeleta struktūru pārkaulošanos un aukslēju šķeltni.

Pemetrekseda ievadīšana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvo toksicitāti, kam raksturīga samazināta auglības pakāpe un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus ilgi tika veiktas intravenozas bolus injekcijas, tika novērota ietekme uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija audu deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var samazināt vīriešu auglību. Sieviešu auglība 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* kodoliņu testā pelēm.

Nav veikti pētījumi, lai izvērtētu pemetrekseda kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamols (pH pielāgošanai)
Citronskābe
Metionīns
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Pemetrekseds nav fizikāli saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, tajā skaitā Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām. Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Armisarte satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās.

Pēc Armisarte ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

18 mēneši.

Atšķaidīts šķīdums

Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā, un 7 dienas, uzglabājot ledusskapī. No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir nekavējoties jāizlieto. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un tam jābūt ne ilgākam kā 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaini stikla flakoni (I tips) ar I tipa gumijas (brombutil) seruma aizbāzni un alumīnija vāciņu ar polipropilēna disku. Flakoni var būt vai nebūt pārklāti ar aizsargpārklājumu.

Iepakojumi

1 x 4 ml flakons (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml flakons (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml flakons (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml flakons (1000 mg/40 ml)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Pemetrekseda atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Armisarte flakonu skaitu.
3. Armisarte drīkst atšķaidīt tikai ar 5% glikozes šķīdumu, kas nesatur konservantus. Atbilstošais pemetrekseda koncentrāta tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar 5% glikozes šķīdumu un jāievada 10 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.
4. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolfina ievadīšanas sistēmām un infūzijas maisījumiem.
5. Pirms lietošanas jāpārlicinās, vai parenterāli ievadāmie līdzekļi nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, zāles nedrīkst lietot.
6. 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, rīkojoties un sagatavojot pemetrekseda infūziju šķīdumus, 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 glotādu, rūpīgi noskalojiet to ar ūdeni. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā specifiska antidota nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki neuzskatīja par nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Īslande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016.gada 18. janvāris.
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**

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

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

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Horvātija

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur, 10
20014
Nerviano, Milan
Itālija

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
RO-011171 Bucharest
Rumānija

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti 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.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Nav piemērojams.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Armisarte 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pemetrexedum

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

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs flakons (4 ml) satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs flakons (20 ml) satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs flakons (34 ml) satur 850 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs flakons (40 ml) satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trometamols, citronskābe, metionīns un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

4 ml flakons

20 ml flakons

34 ml flakons

40 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Drīkst atšķaidīt tikai ar 5% glikozes šķīdumu.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1063/001 *4 ml flakons*

EU/1/15/1063/002 *20 ml flakons*

EU/1/15/1063/004 *34 ml flakons*

EU/1/15/1063/003 *40 ml flakons*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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)

Armisarte 25 mg/ml sterils koncentrāts
pemetrexedum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml

6. CITA

Citotoksisks

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Armisarte 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pemetrexedum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Armisarte 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

pemetrexedum

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 Armisarte un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Armisarte lietošanas
3. Kā lietot Armisarte
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Armisarte
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Armisarte un kādam nolūkam to lieto

Armisarte ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai. Tās satur aktīvo vielu, ko sauc par pemetreksedu. Pemetrekseds pieder zāļu grupai, ko sauc par folskābes analogiem, kas ietekmē procesus, kas ir nozīmīgi šūnu dalīšanās procesos.

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Armisarte lietošanas

Nelietojiet Armisarte šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret pemetreksedu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti; ārstēšanas laikā ar Armisarte jāpārtrauc bērna barošana ar krūti;
- ja Jūs nesēn esat saņēmuši vai plānojat saņemt vakcīnu pret dzeltenu drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Armisarte lietošanas konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

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

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 Armisarte. Jūsu ārsts var izlemt mainīt devu vai atlikt ārstēšanu atkarībā no Jūsu vispārējā veselības stāvokļa un, ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Ja Jūs saņemat arī cisplatīnu, Jūsu ārsts pārlicināsies, vai Jūs esat pietiekami hidratēti un saņemat atbilstošu ārstēšanu, lai pirms un pēc cisplatīna saņemšanas novērstu vemšanu.

Ja Jums ir veikta vai ir paredzēta staru terapija, pastāstiet par to savam ārstam, jo, lietojot Armisarte, var būt iespējama agrīna vai vēlīna reakcija uz starojumu.

Ja Jūs nesēn esat vakcinēts, pastāstiet par to savam ārstam, jo, lietojot Armisarte, tas var, iespējams, izraisīt nevēlamas blakusparādības.

Ja Jums ir vai iepriekš ir bijusi sirds slimība, pastāstiet par to savam ārstam.

Ja Jums ap plaušām uzkrājas šķidrums, jo ārsts var izlemt izvadīt šo šķidrumu pirms Armisarte 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 Armisarte

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tajā skaitā zāles, kas pieejamas bez receptes (piemēram, ibuprofēns). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu iedarbības ilgumu. Ņemot vērā Jums plānoto Armisarte infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, Jūsu ārstam jāsniedz Jums padoms par to, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL, vaicājiet padomu ārstam vai farmaceitam.

Līdzīgi citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, Armisarte nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar dzīvām, novājinātām vakcīnām. Ja iespējams, jālieto neaktīvas vakcīnas.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, **pasakiet to ārstam**. Jāizvairās no Armisarte lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Amisarte lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Armisarte sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pasakiet to ārstam.

Ārstēšanas ar Armisarte laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Armisarte lietošanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Armisarte 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. Iespējams, pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varētu vēlēties saņemt konsultāciju par spermas saglabāšanu. Vīriešiem pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas iekonservēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Armisarte Jums var izraisīt nogurumu. Esiet uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

3. Kā lietot Armisarte

Armisarte 25 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists. Armisarte deva ir 500 miligrami uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru. Jums izmērīs auguma garumu un Jūs nosvērs, lai aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu. Jūsu ārsts izmantos šo ķermeņa virsmas laukumu, lai aprēķinātu Jums pareizo devu. Šo devu var pielāgot vai

ārstēšanu var atlikt atkarībā no Jūsu asins šūnu skaita un Jūsu vispārējā veselības stāvokļa. Pirms ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits, medmāsa vai ārsts atšķaidīs Armisarte koncentrātu ar 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Jūs vienmēr saņemsiet Armisarte infūzijas veidā kādā no vēnām. Infūzijas ilgums būs apmēram 10 minūtes.

Armisarte lietošana kombinācijā ar cisplatīnu:

Ārsts vai slimnīcas farmaceits noteiks Jums nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu garumu un ķermeņa masu. Cisplatīnu arī ievada infūzijas veidā vienā no vēnām un to ievada apmēram 30 minūtes pēc tam, kad pabeigta Armisarte infūzija. Cisplatīna infūzijas ilgums būs apmēram 2 stundas.

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildus zāles:

Kortikosteroīdi: Jūsu ārsts Jums nozīmēs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divas reizes dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Armisarte, Armisarte 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: Armisarte lietošanas laikā Jūsu ārsts Jums nozīmēs iekšķīgi lietot folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 līdz 1000 mikrogramus), kas Jums būs jālieto vienu reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas septiņas dienas pirms pirmās Amisarte devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc pēdējās Amisarte devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1000 mikrogramus) nedēļu pirms Armisarte lietošanas un pēc tam aptuveni vienu reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Armisarte terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

Terapijas laikā Jūsu stāvokli rūpīgi uzmanīs. Tas parast ietver asins analīžu veikšanu, tajā skaitā Jūsu un aknu un nieru darbības pārbaudes. Atkarībā no šo analīžu rezultātiem, Jūsu deva var tikt mainīta vai terapija atlikta.

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 jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jums novērojams jebkas no zemāk minētā:

- drudzis vai infekcija (bieži): ja Jums ir 38°C vai augstāka temperatūra, svīšana vai citas infekcijas pazīmes (jo Jums var būt samazināts balto asins šūnu skaits, nekā tam būtu jābūt normāli, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepse) var būt smaga un izraisīt nāvi;
- ja Jūs sajūtat sāpes krūtīs (bieži) vai Jums ir paātrināta 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 čulgas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- ja Jums rodas nogurums, gībšanas sajūta, viegls elpas trūkums vai arī Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt samazināts hemoglobīna līmenis, nekā tam būtu jābūt normāli, kas ir novērojams ļoti bieži);
- ja Jums rodas asiņošana no smaganām, deguna vai mutē, vai arī jebkāda veida asiņošana, kas neapstājas, urīna iekrāsošanās sārtā vai rozīgā krāsā, negaidīts asinsizplūdums (jo Jums var būt samazināts trombocītu skaits, nekā tam būtu jābūt normāli, kas ir novērojams ļoti bieži);
- ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums, stipras sāpes krūtīs vai klepus ar asiņainām krēpām (retāk) (tas var liecināt par trombu plaušu asinsvados).

Lietojot Armisarte, citas iespējamās blakusparādības ir:

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 (membrānas, 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 pavadā 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 šķidruma daudzums ķermeņa audos, kas izraisa pietūkumu.
- Sāpes krūtīs.
- Gremošanas sistēmas gļotādu iekaisums un čūlošanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)36

- Sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.
- Insults.
- Insulta veids, kad ir aizsprostota artērija, pa kuru asinis tiek nogādātas uz galvas smadzenēm.
- Asiņošana galvaskausa iekšienē.
- Stenokardija (sirds apasiņošanas samazināšanās izraisītas sāpes krūtīs).
- Miokarda infarkts.
- Koronāro artēriju sašaurināšanās vai aizsprostošanās.
- Nevienmērīga 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, tulznas un erozijas, kā arī rētu veidošanās.
- Apsārtums, sāpes un pietūkums, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs.
- Ādas un zemādas taukaudu iekaisums (pseidocelulīts).
- Ādas iekaisums (dermatīts).
- Iekaisusi, niezošā, sarkana, plaisājoša un raupja āda.
- Intensīvi niezošī 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 rasties jebkurš no šiem simptomiem un/vai stāvokļiem. Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, Jums tas pēc iespējas ātrāk par to jāpastāsta savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām 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 Armisarte

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kartona kastītes pēc „EXP” vai „Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūziju šķīdums: Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā, un 7 dienas, uzglabājot ledusskapī. No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir nekavējoties jāizlieto. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un tam jābūt ne ilgākam kā 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Armisarte nedrīkst lietot, ja redzamas jebkādas daļiņas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Armisarte satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (4 ml) satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (20 ml) satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (34 ml) satur 850 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Katrs koncentrāta flakons (40 ml) satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Citas sastāvdaļas ir trometamols (pH pielāgošanai), citronskābe, metionīns un ūdens injekcijām.

Armisarte ārējais izskats un iepakojums

Armisarte koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenīgs vai gaiši dzeltenīgi zaļš šķīdums.

Armisarte ir pieejams bezkrāsainos stikla flakonos ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar polipropilēna disku. Flakoni var būt vai nebūt pārklāri ar aizsargpārklājumu.

Katrs Armisarte iepakojums satur vienu flakonu.

Iepakojumi

1 x 4 ml flakons (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml flakons (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml flakons (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml flakons (1000 mg/40 ml)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslande

Ražotājs

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Horvātija

Actavis Italy S.p.A.
Viale Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Itālija

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumānija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

АКТАВИС ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43(0)1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500
Ελλάδα

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 (0) 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, apiešanos un iznīcināšanu

1. Pemetrekseda atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Armisarte flakonu skaitu.
3. Armisarte drīkst atšķaidīt tikai ar 5% glikozes šķīdumu, kas nesatur konservantus. Atbilstošais pemetrekseda koncentrāta tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar 5% glikozes šķīdumu un jāievada 10 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.
4. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un infūzijas maisiņiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, tajā skaitā Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.

Armisarte satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm. Pēc Armisarte ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

5. Pirms lietošanas jāpārlicinās, vai parenterāli ievadāmie līdzekļi nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, zāles nedrīkst lietot.
6. 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, rīkojoties un sagatavojot pemetrekseda infūziju šķīdumus, 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. Pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā specifiska antidota nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki neuzskatīja par nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

Atšķaidīts šķīdums

Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā, un 7 dienas, uzglabājot ledusskapī. No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir nekavējoties jāizlieto. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs un tam jābūt ne ilgākam kā 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.