

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CIAMBRA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrijs sāls hemipentahidrāta veidā) (*pemetrexedum*).

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 11 mg nātrijs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6–7,8.

Pagatavotā šķīduma osmolalitāte ir 230–270 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

CIAMBRA indicēta lokāli progresējuša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas monoterapijai balstterapijā pacientiem, kuru slimība nav progresējusi uzreiz pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CIAMBRA monoterapijā ir indicēta otrās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

CIAMBRA drīkst ievadīt tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

CIAMBRA kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā CIAMBRA 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, ko ievada infūzijas veidā 2 stundu laikā aptuveni 30 minūtes pēc pemetrekseda

infūzijas pabeigšanas katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Pirms un/vai pēc cisplatīna ievadīšanas pacientam jāsaņem atbilstoša pretvemšanas terapija un atbilstoša hidratācija (specifiskus norādījumus par devu skatīt arī cisplatīna zāļu aprakstā).

CIAMBRA monoterapijā

Pacientiem, kuriem nesīkšūnu plaušu vēzis tiek ārstēts pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā CIAMBRA deva ir 500 mg/m² ŪVL, ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā.

Premedikācijas shēma

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

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem papildus jāsaņem arī vitamīni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem iekšķīgi jālieto folskābe vai folskābi saturoši multivitamīni (350-1000 mikrogramu) katru dienu. Septiņu dienu laikā pirms pirmās pemetrekseda devas ievadīšanas pacientam jālieto vismaz 5 folskābes devas, un tās lietošana jāturpina visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pēdējās pemetrekseda devas. Nedēļā pirms pirmās pemetrekseda devas ievadīšanas un turpmāk vienu reizi 3 ciklu laikā pacientiem jāsaņem arī intramuskulāra B₁₂ vitamīna injekcija (1000 mikrogramu). Turpmākās B₁₂ vitamīna injekcijas var ievadīt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacientiem, kuri saņem pemetreksedu, pirms katras devas ievadīšanas jāveic pārbaudes, nosakot pilnu asins ainu, tostarp leikocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analīzēm, lai novērtētu nieru un aknu darbību. Pirms jebkura ķīmijterapijas cikla sākšanas pacientiem jāatbilst šādiem kritērijiem: absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (ANS) jābūt ≥ 1500 šūnu/mm³ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\ 000$ šūnu/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 lokalizēts arī aknās, pieņemamais sārmainās fosfatāzes, AsAT un AlAT līmenis ir ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas.

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana nākamā cikla sākumā jāveic, pamatojoties uz mazāko asins šūnu skaitu vai maksimālo nehematoloģisko toksicitāti iepriekšējā terapijas ciklā. Ārstēšanu var atlikt, lai pacientam būtu pietiekams laiks atlabšanai. Pēc atlabšanas pacienti jāārstē atkārtoti atbilstoši 1., 2. un 3. tabulā sniegtajām vadlīnijām, kas piemērojamas, ja CIAMBRA tiek lietots monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula. CIAMBRA (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 CIAMBRA, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\ 000/\text{mm}^3$ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan CIAMBRA, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan CIAMBRA, gan cisplatīnam)

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

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

2. tabula. CIAMBRA (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – nehematoloģiskā toksicitāte^{a, b}		
	CIAMBRA 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 CIAMBRA un cisplatīna devas pielāgošana ir sniegta 3. tabulā. Pacientam ir jāpārtrauc terapija, ja rodas 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

3. tabula. CIAMBRA (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – neirotoksicitāte		
VTK^a pakāpe	CIAMBRA 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 CIAMBRA jāpārtrauc, ja pēc divām devas samazināšanas reizēm pacientam rodas jebkāda 3. vai 4. pakāpes hematoloģiska vai nehematoloģiska toksicitāte, vai nekavējoties, ja tiek novērota 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

Gados vecāki pacienti

Klīniskos pētījumos nav konstatēts, ka blakusparādību risks pacientiem no 65 gadu vecuma ir lielāks nekā pacientiem, kuru vecums nepārsniedz 65 gadus. Cita veida devas samazināšana papildus tai, kāda ieteikta visiem pacientiem, nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

CIAMBRA 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 papildus devas pielāgošanai, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa saistība ar pemetrekseda farmakokinētiku nav konstatēta. Tomēr pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, piemēram, bilirubīna līmeni $>1,5$ reizes virs normas augšējās robežas un/vai aminotransferāžu līmeni $>3,0$ reizes virs normas augšējās robežas (bez

metastāzēm aknās) vai >5,0 reizes virs normas augšējās robežas (ar metastāzēm aknās), īpaši pētījumi nav veikti.

Lietošanas veids

Informāciju par piesardzības pasākumiem pirms rīkošanās ar CIAMBRA vai tā ievadīšanas laikā, skatīt 6.6. apakšpunktā.

CIAMBRA jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Norādījumus par CIAMBRA šķīduma pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga vakcinēšana pret dzelteno drudzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Pēc premedikācijas ar folskābi un B₁₂ vitamīnu ziņots par mazāku toksicitāti un 3./4. pakāpes hematoloģiskās un nehematoloģiskās toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilās neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju, sastopamības samazināšanos. Tādēļ visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pemetreksedu, jāiesaka folskābi un B₁₂ vitamīnu lietot profilaktiski, lai mazinātu ar terapiju saistīto toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām. Premedikācija ar deksametazonu (vai tā ekvivalentu) var mazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēfīts nepietiekams skaits pacientu, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks 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 aspirīna (>1,3 g dienā), lietošanas 2 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pemetrekseda terapijai piemērotiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās jāpātrauc tādu NPL lietošana, kam ir ilgs eliminācijas pusperiods (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot pemetreksedu monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par būtiskiem nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem radās šādi traucējumi, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tostarp dehidratācija, hipertensija vai cukura diabēts anamnēzē. Pēcreģistrācijas 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).

Trešās telpas šķidruma, piemēram, pleirāla izsvīduma vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā pēc pemetrekseda devas normalizēta pemetrekseda koncentrācija plazmā vai klīrenss 31 pacientam ar solīdu audzēju un stabilu patoloģisku šķidruma uzkrāšanos ķermeņa dobumos (trešajā telpā) un pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā neatšķīrās. Tādēļ pirms pemetrekseda terapijas jāapsver šķidruma drenāža no ķermeņa dobumiem, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda gastrointestinālās toksicitātes dēļ radusies smaga dehidratācija. Tāpēc pacientiem pirms un/vai pēc terapijas jāsaņem adekvāta antiemētiska terapija un atbilstoša hidratācija.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos, parasti kombinācijā ar citu citotoksisku līdzekli, retāk ziņots par smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem, tostarp miokarda infarktu, un cerebrovaskulāriem traucējumiem. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau pirms terapijas bija kardiovaskulārā riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vēža slimniekiem bieži ir nomākta imunitāte. Tādēļ vienlaicīga dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnu ievadīšana nav ieteicama (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskus defektus. Reproductīvā vecuma vīriešiem ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās nav ieteicams kļūt par tēvu. Ieteicama kontraceptīvu līdzekļu lietošana vai atturēšanās no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, pirms terapijas sākšanas vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm pemetrekseda terapijas laikā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pirms pemetrekseda terapijas, tās laikā vai pēc tās ir veikta staru terapija, ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu. Šādiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība, un citu radiosensibilizējošu līdzekļu lietošanas laikā jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kas vairākas nedēļas vai gadus pirms pemetrekseda terapijas ir saņēmuši staru terapiju, ziņots par atkārtotu starojuma izraisītā dermatīta rašanos (tā saucamā "atmiņas" reakcija).

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā zāļu flakonā, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm ar tubulāro sekrēciju un, mazākā pakāpē, ar glomerulāro filtrāciju. Lietošana vienlaikus ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, cilpas diurētiskiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var izraisīt pemetrekseda klīrensa aizkavēšanos. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, stingri jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietošana vienlaikus ar vielām, kas arī tiek izvadītas ar tubulāro sekrēciju (piemēram, probenecīdu, penicilīnu), var izraisīt pemetrekseda klīrensa aizkavēšanos. Šīs zāles kombinējot ar pemetreksedu, jāievēro piesardzība. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana lielā devā (NPL, piemēram, ibuprofēns > 1600 mg dienā) un aspirīna lietošana lielā devā ($\geq 1,3$ g dienā) var mazināt pemetrekseda elimināciju un tādēļ pastiprināt pemetrekseda blakusparādību rašanos. Tādēļ NPL vai aspirīna lielas devas lietojot vienlaikus ar pemetreksedu, pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) jāievēro piesardzība.

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 45-79 ml/min) 2 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un 2 dienas pēc tās jāizvairās no pemetrekseda lietošanas vienlaikus ar NPL (piemēram, ibuprofēnu) vai aspirīnu lielākā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav datu par iespējamo mijiedarbību ar tādiem NPL, kam ir garāki eliminācijas pusperiodi, piemēram, piroksikāmu vai rofekoksibu, to lietošana vienlaikus ar pemetreksedu pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja lietošana vienlaikus ar NPL ir nepieciešama, rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas toksicitāte, īpaši kaula smadzeņu nomākums un gastrointestināla toksicitāte.

Pemetreksedam ir ierobežots metabolisms aknās. *In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām iegūtie rezultāti liecina, ka pemetreksedam nav paredzama klīniski nozīmīga inhibējoša ietekme uz CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 un CYP1A2 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

Mijiedarbības, kas kopīgas visiem citotoksiskajiem līdzekļiem

Tā kā pacientiem ar vēzi ir palielināts trombozes risks, bieži tiek lietoti antikoagulanti. Slimību laikā asinsreces stāvoklis vienam pacientam var izteikti svārstīties un ir iespējama perorālo antikoagulantu mijiedarbība ar pretvēža ķīmijterapiju, tāpēc biežāk jākontrolē INR (*International Normalised Ratio*), 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: dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnas (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, kuras vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta) – vispārējas, iespējami letālas slimības risks. Risks ir lielāks pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Gadījumos, kad pieejama inaktivēta vakcīna (poliomielīts), ieteicama to lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksedu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskus defektus. Reprodukīvā vecuma vīriešiem terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās nav ieteicams kļūt par tēvu. Ieteicama kontraceptīvu līdzekļu lietošana vai atturēšanās no dzimumdzīves.

Grūtniecība

Dati par pemetrekseda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami, taču uzskata, ka pemetrekseda, tāpat kā citu antimetabolītu, lietošana grūtniecības laikā var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas absolūti nepieciešams, rūpīgi apsverot mātes vajadzības un auglim radīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās cilvēka pienā, un nevar izslēgt risku zīdainim. Pemetrekseda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Tā kā pemetrekseds var izraisīt neatgriezenisku neauglību, pirms ārstēšanas vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Saistībā ar pemetrekseda monoterapiju vai kombinēto terapiju visbiežāk ziņotās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leikopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukoziņu un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminotransferāžu līmenis, alopecija, nogurums, dehidratācija, izsitumi, infekcija/sepse un neiropātija. Retas blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādīts to nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, par kurām ziņoja >5% no 168 pacientiem ar mezoteliomu, kuri nejaušināti saņēma cisplatīnu un pemetreksedu, un 163 pacientiem ar mezoteliomu, kuri nejaušināti saņēma cisplatīna monoterapiju. Abās ārstēšanas grupās šie ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušie pacienti saņēma pilnu folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju.

Biežums: ļoti bieži (≥1/10); bieži (no ≥1/100 līdz <1/10); retāk (no ≥1/1000 līdz <1/100); reti (no ≥1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība*	Pemetrekseds/cisplatīns		Cisplatīns	
			(N=168)		(N=163)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Samazināts neitrofilo leukocītu/granulocītu skaits	56,0	23,2	13,5	3,1
		Samazināts leukocītu skaits	53,0	14,9	16,6	0,6
		Pazemināts hemoglobīna līmenis	26,2	4,2	10,4	0,0
		Samazināts trombocītu skaits	23,2	5,4	8,6	0,0
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Dehidratācija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Sensora neiropātija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Bieži	Garšas sajūtas traucējumi	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts	5,4	0,0	0,6	0,0
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vemšana	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatīts/ faringīts	23,2	3,0	6,1	0,0
		Slikta dūša	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Aizcietējums	11,9	0,6	7,4	0,6

	Bieži	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopēcija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	10,7	0,6	9,8	1,2
		Samazināts kreatinīna klīrenss**	16,1	0,6	17,8	1,8
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	47,6	10,1	42,3	9,2

* Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK 2. versijā, izņemot terminu “samazināts kreatinīna klīrenss”.

** Kas atvasināts no termina “citi nieru/uroģenitālie traucējumi”.

*** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par garšas sajūtas traucējumiem un alopēciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu un cisplatīnu.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejaušināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija nieru mazspēja, infekcija, pireksija, febrilā neutropēnija, paaugstināts AsAT, AlAT un GGT līmenis, nātrene un sāpes krūškurvī.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejaušināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija aritmija un motora neiropātija.

Turpmāk tabulā norādīts to nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, par kurām ziņoja $> 5\%$ no 256 pacientiem, kas nejaušināti saņēma pemetrekseda monoterapiju un saņēma to kopā ar folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju, un 276 pacientiem, kuri nejaušināti saņēma docetaksela monoterapiju. Visiem pacientiem bija noteikta lokāli progresējuša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža diagnoze, un visi pacienti bija iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība*	Pemetrekseds N=265		Docetaksels N=276	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Samazināts neitrofilo leukocītu/ granulocītu skaits	10,9	5,3	45,3	40,2
		Samazināts leukocītu skaits	12,1	4,2	34,1	27,2
		Pazemināts hemoglobīna līmenis	19,2	4,2	22,1	4,3
	Bieži	Samazināts trombocītu skaits	8,3	1,9	1,1	0,4
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vemšana	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatīts/ faringīts	14,7	1,1	17,4	1,1
		Slikta dūša	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Bieži	Aizcietējums	5,7	0,0	4,0	0,0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	AlAT līmeņa paaugstināšanās	7,9	1,9	1,4	0,0
		AsAT līmeņa paaugstināšanās	6,8	1,1	0,7	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi/ ādas zvīņošanās	14,0	0,0	6,2	0,0
	Bieži	Nieze	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopēcija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	34,0	5,3	35,9	5,4
	Bieži	Drudzis	8,3	0,0	7,6	0,0

* Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK 2. versijā.

** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par alopēciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejausināti saņēma pemetreksedu, bija infekcija bez neitropēnijas, febrilā neitropēnija, alerģiska reakcija/paaugstināta jutība, paaugstināts kreatinīna līmenis, motora neiropātija, sensora neiropātija, daudzformu eritēma (*erythema multiforme*) un sāpes vēderā.

Klīniski nozīmīga VTK toksicitāte, par ko ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejausināti saņēma pemetreksedu, bija supraventrikulāra aritmija.

Klīniski nozīmīga 3. un 4. pakāpes toksicitāte laboratoriskajos izmeklējumos apvienotos 2. fāzes trīs pētījumos par pemetrekseda monoterapiju (N=164) un iepriekš aprakstītajā 3. fāzes pemetrekseda monoterapijas pētījumā bija līdzīga, izņemot neitropēniju (attiecīgi 12,8% un 5,3%) un alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos (attiecīgi 15,2% un 1,9%). Šīs atšķirības, iespējams,

bija saistītas ar pacientu populācijas atšķirībām, jo 2. fāzes pētījumos piedalījās gan ķīmijterapiju nesaņēmuši, gan iepriekš intensīvi ārstēti pacienti ar krūts vēzi un metastāzēm aknās, un/vai patoloģiskiem aknu funkcionālo testu rezultātiem pētījuma sākumā.

Turpmāk tabulā norādīts to blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, kas atzītas par iespējami saistītām ar pētāmajām zālēm un par kurām ziņots >5% no 839 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSSPV), kuri nejaušināti iedalīti cisplatīna un pemetrekseda grupā, un 830 pacientiem ar NSSPV, kuri nejaušināti nonāca cisplatīna un gemcitabīna grupā. Visi pacienti saņēma pētāmās zāles kā pirmo terapiju lokāli progresējuša vai metastātiska NSSPV ārstēšanai, un pacienti abās grupās saņēma pilnu papildterapiju ar folskābi un B₁₂ vitamīnu.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība**	Pemetrekseds/ cisplatīns (N=839)		Gemcitabīns/ cisplatīns (N=830)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Pazemināts hemoglobīna līmenis	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Samazināts neitrofilo leukocītu/ granulocītu skaits	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Samazināts leukocītu skaits	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Samazināts trombocītu skaits	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Sensorā neiropātija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Garšas sajūtas traucējumi	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vemšana	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Aizcietējums	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatīts/ faringīts	13,5	0,8	12,4	0,1
		Caureja bez kolostomijas	12,4	1,3	12,8	1,6
	Bieži	Dispepsija/ dedzināšana aiz krūšukaula	5,2	0,1	5,9	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Alopēcija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Bieži	Izsitumi/ādas zvīņošanās	6,6	0,1	8,0	0,5
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	42,7	6,7	44,9	4,9

* Pemetrekseda/cisplatīna salīdzinājumam ar gemcitabīnu/cisplatīnu p vērtības $<0,05$, izmantojot *Fisher Exact* testu.

** Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998).

*** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par garšas sajūtas traucējumiem un alopēciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu un cisplatīnu.

Klīniski nozīmīga toksicitāte, par kuru tika ziņots $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija AsAT līmeņa paaugstināšanās, ALAT līmeņa paaugstināšanās, infekcija, febrilā neutropēnija, nieru mazspēja, pireksija, dehidratācija, konjunktivīts un samazināts kreatinīna klīrenss. Klīniski nozīmīga toksicitāte, par kuru tika ziņots $<1\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija GGT līmeņa paaugstināšanās, sāpes krūškurvī, aritmija un motora neiropātija.

Klīniski nozīmīga toksicitāte atkarībā no dzimuma bija līdzīga toksicitātei kopējā pacientu, kuri saņēma pemetreksedu un cisplatīnu, populācijā.

Turpmāk tabulā parādīts to blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, kas pemetrekseda monoterapijas balstterapijas (JMEN: N=663) un pemetrekseda balstterapijas turpināšanas (PARAMOUNT: N=539) pētījumos tika atzītas par iespējami saistītām ar pētāmajām zālēm un par kurām tika ziņots $>5\%$ no 800 pacientiem, kuri nejausināti tika iedalīti pemetrekseda monoterapijas grupā, un 402 pacientiem, kuri nejausināti tika iedalīti placebo grupā. Visiem pacientiem bija noteikta IIIB vai IV stadijas NSSPV diagnoze, un visi pacienti iepriekš jau bija saņēmuši ķīmijterapiju ar platīna grupas līdzekli saturošu shēmu. Pacienti abās pētījuma grupās saņēma pilnu papildterapiju ar folskābi un B₁₂ vitamīnu.

Orgānu sistēma	Biežums*	Blakusparādība**	Pemetrekseds*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.–4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.–4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Pazemināts hemoglobīna līmenis	18,0	4,5	5,2	0,5
	Bieži	Samazināts leukocītu skaits	5,8	1,9	0,7	0,2
		Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	8,4	4,4	0,2	0,0
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Sensora neiropātija	7,4	0,6	5,0	0,2
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Bieži	Vemšana	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozīts/stomatīts	6,8	0,8	1,7	0,0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts ALAT (SGPT) līmenis	6,5	0,1	2,2	0,0
		Paaugstināts AsAT (SGOT) līmenis	5,9	0,0	1,7	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi/ādas zvīņošanās	8,1	0,1	3,7	0,0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	24,1	5,3	10,9	0,7
	Bieži	Sāpes	7,6	0,9	4,5	0,0
		Tūska	5,6	0,0	1,5	0,0
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi****	7,6	0,9	1,7	0,0

Saīsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze; AsAT = aspartātamīnotransferāze; CTCAE = vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*); NCI = Nacionālais vēža institūts (*National Cancer Institute*); SGOT = seruma glutamāta oksalacetāta aminotransferāze; SGPT = seruma glutamāta piruvāta aminotransferāze.

* Sastopamības biežuma definīcija: ļoti bieži - $\geq 10\%$; bieži - $> 5\%$ un $< 10\%$. Šajā tabulā izmantota 5% robežvērtība visiem traucējumiem, ja ziņotājs uzskatīja saistību ar pemetreksedu par iespējamu.

** Toksicitātes pakāpes skatīt NCI CTCAE kritērijos (Versija 3.0; NCI 2003). Sastopamība ir norādīta saskaņā ar VTK versiju 3.0.

*** Integrētajā nevēlamo blakusparādību tabulā ir apvienoti pemetrekseda balstterapijas pētījumā JMEN (N=663) un pemetrekseda balstterapijas turpināšanas pētījumā PARAMOUNT (N=539) iegūtie rezultāti.

**** Apvienotais termins ietver paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju serumā/asinīs, samazinātu glomerulārās filtrācijas ātrumu, nieru mazspēju un citus nieru/uroģenitālos traucējumus.

Klīniski nozīmīgas jebkuras pakāpes VTK toksicitātes, par ko ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejaušināti bija nonākuši pemetrekseda grupā, bija febrila neitropēnija, infekcija, samazināts trombocītu skaits, caureja, aizcietējums, alopecija, nieze, drudzis (bez neitropēnijas), acs virsmas slimības (arī konjunktivīts), pastiprināta asarošana, reibonis un motora neiropātija.

Klīniski nozīmīga VTK toksicitāte, par kādu ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejaušināti bija iekļauti pemetrekseda grupā, bija alerģiska reakcija/paaugstināta jutība, *erythema multiforme*, supraventrikulāra aritmija un plaušu embolija.

Drošums tika vērtēts pacientiem, kuri nejaušināti tika iekļauti pemetrekseda grupā (N=800). Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums (incidence) tika vērtēts pacientiem, kuri saņēma ≤ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus (N=519), un salīdzināts ar pacientiem, kuri saņēma > 6 pemetrekseda terapijas ciklus (N=281). Pēc ilgākas zāļu iedarbības tika novērota nozīmīga (visu smaguma pakāpju) nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanās. Pēc ilgākas pemetrekseda iedarbības tika novērota ar pētāmo zāļu lietošanu iespējami saistītas 3./4. pakāpes neitropēnijas biežuma nozīmīga palielināšanās (pēc ≤ 6 cikliem 3,3% , pēc > 6 cikliem 6,4%; $p=0,046$). Pēc ilgākas pemetrekseda iedarbības statistiski nozīmīgas jebkuru citu 3., 4. vai 5. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības netika novērotas.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos, parasti pēc tā lietošanas kombinācijā ar citu citotoksisku līdzekli, retāk ziņots par būtiskiem kardiovaskulāriem un cerebrovaskulāriem notikumiem, tostarp par miokarda infarktu, stenokardiju, akūtiem cerebrovaskulāriem traucējumiem un tranzitoru išēmisku lēkmi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau pirms terapijas bija kardiovaskulāra riska faktori.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retos gadījumos ziņots par hepatītu, kas var būt smags.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retāk ziņots par pancitopēniju.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk ziņots par kolītu (tostarp zarnas un taisnās zarnas asiņošanu, kas reizēm bija ar letālu iznākumu, zarnas perforāciju, zarnas nekrozi un tiflītu).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk ziņots par intersticiāla pneimonīta gadījumiem ar elpošanas nepietiekamību, kas dažkārt beidzās letāli.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk tika ziņots par tūskas gadījumiem.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retāk tika ziņots par ezofagītu/starojuma izraisītu ezofagītu.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos bieži ziņots par sepsi, kas dažkārt bija letāla.

Pēcregistrācijas novērojumu laikā ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem ir konstatētas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības.

Bieži ziņots par hiperpigmentāciju.

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, retāk ziņots par akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ziņots par nefrogēnu bezcukura diabētu ar nezināmu biežumu.

Pacientiem, kuriem pirms pemetrekseda terapijas, tās laikā vai pēc tās beigām veikta staru terapija, retāk tika ziņots par jonizējošā starojuma izraisītu pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši staru terapiju, reti tika ziņots par atkārtotu starojuma izraisītā dermatīta rašanos (tā saucamā "atmiņas" reakcija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retāk tika ziņots par perifērās išēmijas gadījumiem, kuri reizēm izraisīja ekstremitāšu nekrozi.

Reti tika ziņots par bullozām sasilšanām, arī Stīvensa- Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi, kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu.

Pacientiem, kas ārstēti ar pemetreksedu, reti ziņots par ar imunitāti saistītu hemolītisko anēmiju.

Retos gadījumos ir ziņots par anafilaktisku šoku.

Ir ziņots par apakšējo ekstremitāšu eritematoīdo tūsku, biežums – nav zināms. Ir ziņots par infekciozām un neinfekciozām dermas, hipodermas un/vai zemādas audu slimībām (piemēram, akūtu bakteriālu dermo-hipodermatītu, pseidocelulītu, dermatītu), kuru biežums nav zināms.

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 ir neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija, mukozīts, sensorā polineuropātija un izsitumi. Pārdozēšanas sagaidāmās 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 jākontrolē, veicot asins analīzi, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija. Pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā jāapsver kalcija folināta/foliniskābes lietošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

CIAMBRA (pemetrekseds) ir vairāku mērķu pretvēža antifolāta līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folāta atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds kā antifolāts iedarbojas pret vairākiem mērķiem, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicīnamīda ribonukleotīdformiltransferāzi (GARFT), kas ir galvenie no folāta atkarīgie enzīmi timidīna un purīna nukleotīdu *de novo* biosintēzes ceļā. Pemetrekseds tiek transportēts šūnās gan ar reducēta folāta nesēju, gan ar folātu saistošo membrānas proteīnu transportsistēmas palīdzību. Pēc nonākšanas šūnā enzīma folilpoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir vēl stiprāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā pakāpē – arī normālos audos. Poliglutamātiem metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, tādēļ zālēm ļaundabīgās šūnās ir ilgstoša iedarbība.

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

EMPHACIS pētījumā, kas bija daudzcentru, nejaušināts, vienkārši maskēts 3. fāzes pētījums par pemetrekseda un cisplatīna terapijas salīdzinājumu ar cisplatīnu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, tika pierādīts, ka ar pemetreksedu un cisplatīnu ārstētiem pacientiem bija klīniski nozīmīga, vidēji par 2,8 mēnešiem lielāka dzīvildzes mediāna nekā pacientiem, kuri saņēma tikai cisplatīnu.

Pētījuma laikā, lai mazinātu toksicitāti, terapijai pievienoja papildterapiju ar folskābi mazā devā un B₁₂ vitamīnu. Šī pētījuma primāro analīzi veica visu to pacientu populācijai, kas nejaušināti bija iedalīti pētāmo zāļu grupā (analīze par nejaušināti grupās iedalītiem un ārstētajiem pacientiem). Apakšgrupu analīzi veica par pacientiem, kuri saņēma folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju visas pētījuma terapijas laikā (pilna papildterapija). Šīs efektivitātes analīzes rezultāti apkopoti tālāk esošajā tabulā.

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

Efektivitātes raksturlielums	Nejaušināti grupās iedalītie 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)
Logaritmisko rangū testa p vērtība*	0,020		0,051	
Laika mediāna 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)
Logaritmisko rangū testa p vērtība*	0,001		0,008	
Laiks līdz terapijas efektivitātes zudumam (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)
Logaritmisko rangū testa p vērtība*	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas biežums** (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	

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

* p vērtība attiecas uz grupu salīdzinājumu.

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

Izmantojot Plaušu vēža simptomu skalu, tika pierādīta statistiski nozīmīga ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu saistīto, klīniski svarīgo simptomu (sāpju un dispnojas) mazināšanās pemetrekseda/cisplatīna grupā (212 pacientu), salīdzinot ar tikai cisplatīna grupu (218 pacientu). Novēroja arī statistiski nozīmīgas atšķirības plaušu funkcionālajos izmeklējumos. Atšķirības starp terapijas grupām noteica plaušu funkciju uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā un 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 kā vienīgais līdzeklis tika pētīts 64 ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu. Kopējais atbildes reakcijas biežums bija 14,1%.

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, nejaušinātā, nemaskētā 3. fāzes pētījumā, kurā pemetrekseds tika salīdzināts ar docetakselu pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, novērotā dzīvildzes mediāna ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem bija 8,3 mēneši (ārstēt paredzēto pacientu skaits (ITT) N=238), bet ar docetakselu ārstētiem pacientiem – 7,9 mēneši (ITT N=288). Iepriekš saņemtajā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. NSŠPV histoloģiskā tipa ietekme uz terapijas efektivitāti, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes, pemetrekseda (salīdzinot ar docetakselu) gadījumos bija lielāka histoloģiskajiem tiem bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=399, 9,3 mēneši un 8,0 mēneši, koriģētā RA=0,78; 95% TI=0,61-1,00, p=0,047), bet docetakselam bija

lielāka histoloģiskajiem tipiem ar plakanšūnu karcinomas patoloģiju (N=172, 6,2 mēneši un 7,4 mēneši, koriģētā RA=1,56; 95% TI=1,08-2,26, p=0,018). Histoloģisko tipu apakšgrupās pemetrekseda drošuma profils klīniski nozīmīgi neatšķīrās.

Viena atsevišķa, nejausīnāta, 3. fāzes, kontrolēta pētījuma ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pemetrekseda iedarbīgums (kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas) pacientiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar docetakselu (N=41), un pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma terapiju ar docetakselu (N=540), bija līdzīgs.

Pemetrekseda iedarbīgums, salīdzinot ar docetakselu NSŠPV gadījumā - ITT populācija

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(N=283)	(N=288)
▪ Mediāna (m)	8,3	7,9
▪ 95% TI mediānai	(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)
▪ Mediāna	2,9	2,90
▪ RA (95% TI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Laiks līdz terapijas efektivitātes zudumam (TTTF - mēneši)	(N=283)	(N=288)
▪ Mediāna	2,3	2,1
▪ RA (95% TI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Atbildes reakcija (N: atbilst atbildreakcijai)	(N=264)	(N=274)
▪ Atbildreakcijas biežums (%) (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=ārstēt paredzēto pacientu skaits; N=kopējais populācijas lielums.

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, nejausīnātā, nemaskētā, 3. fāzes pētījumā, kurā pemetrekseda un cisplatīna lietošana tika salīdzināta ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka pemetrekseda un cisplatīna grupā (ārstēt paredzētā populācija (ITT) N=862) tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un tika novērota gemcitabīna un cisplatīna kombinētajai terapijai (ITT N=863) līdzīga klīniskā efektivitāte, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI=0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1.

Primārā efektivitātes analīze tika veikta par ITT populāciju. Galveno iedarbīguma mērķa kritēriju jutības analīze tika veikta arī par Protokolam atbilstošo (PA) populāciju. Iedarbīguma analīzes PA populācijā saskan ar analīzi par ITT populāciju un liecina, ka pemetrekseda un cisplatīna kombinācija (AC) nav mazvērtīgāka par gemcitabīna un cisplatīna kombināciju (GC).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējās atbildes reakcijas biežums pētījuma grupās bija līdzīgs: dzīvildzes mediāna bez slimības progresēšanas 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 kopējais atbildes reakcijas biežums 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. Datus par dzīvildzi bez slimības progresēšanas daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei pēc nejausības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

Analīze par NSŠPV histoloģiskā tipa ietekmi uz kopējo dzīvildzi liecina par klīniski nozīmīgām dzīvildzes atšķirībām atkarībā no histoloģiskā tipa (skatīt tabulu turpmāk).

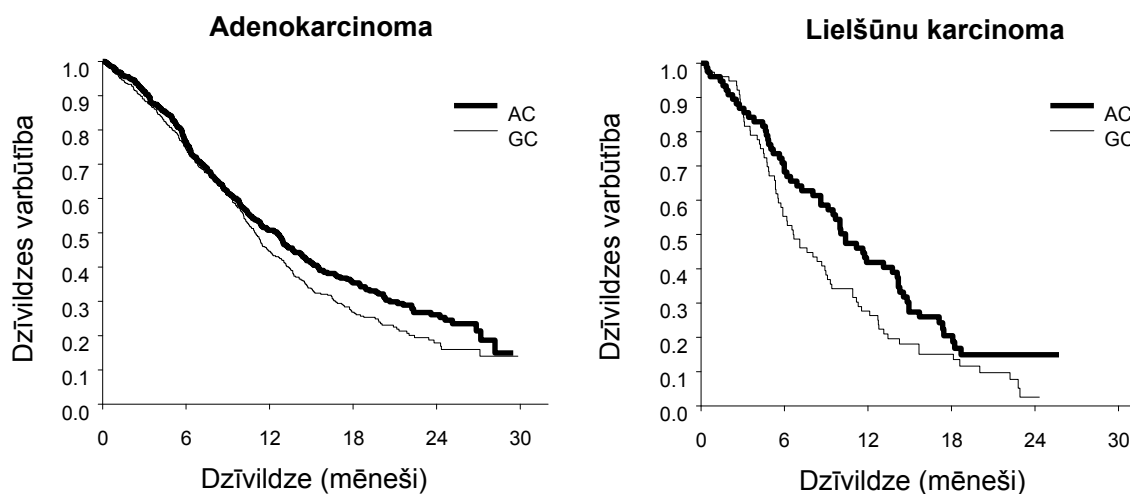
Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi – ITT populācija un apakšgrupas atkarībā no histoloģiskā tipa

ITT populācija un histoloģiskā tipa apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	“Pārākuma” 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=ārstēt paredzēto pacientu skaits; N=kopējais populācijas lielums.

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

Kaplana-Meijera līknes - kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģisko tipu apakšgrupās netika novērotas klīniski nozīmīgas pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas drošuma profila atšķirības.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu un cisplatīnu, bija vajadzīgs mazāks skaits asins pārliešanu (16,4%, salīdzinot ar 28,9%, p<0,001), eritrocītu masas pārliešanu (16,1% , salīdzinot ar 27,3%, p<0,001) un trombocītu masas pārliešanu (1,8%, salīdzinot ar 4,5%, p=0,002). Pacientiem vajadzēja arī mazāk eritropoetīna/darbepoetīna (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, balstterapija

Pētījums JMEN

Daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) balstterapijas ar pemetreksedu un labākās uzturošās aprūpes (*best supportive care*, BSC) (N=441) efektivitāte un drošums tika salīdzināts ar placebo un BSC (N=222) pacientiem ar lokālu progresējušu

(IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kuru slimība neprogresēja pēc pirmās izvēles dubultterapijas 4 cikliem ar cisplatīnu vai karboplatīnu kombinācijā ar gemcitabīnu, paklitakselu vai docetakselu. Pirmās izvēles dubultterapija ar pemetreksedu nebija iekļauta. Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1. Pacienti saņēma balstterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no nejaušinātās iedalīšanas brīža līdz pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanai. Pacienti saņēma vidēji (mediāna) 5 balstterapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. ≥ 6 pemetrekseda terapijas ciklus pabeidza 213 pacienti (48,3%), bet ≥ 10 terapijas ciklus pabeidza 103 pacienti (23,4%).

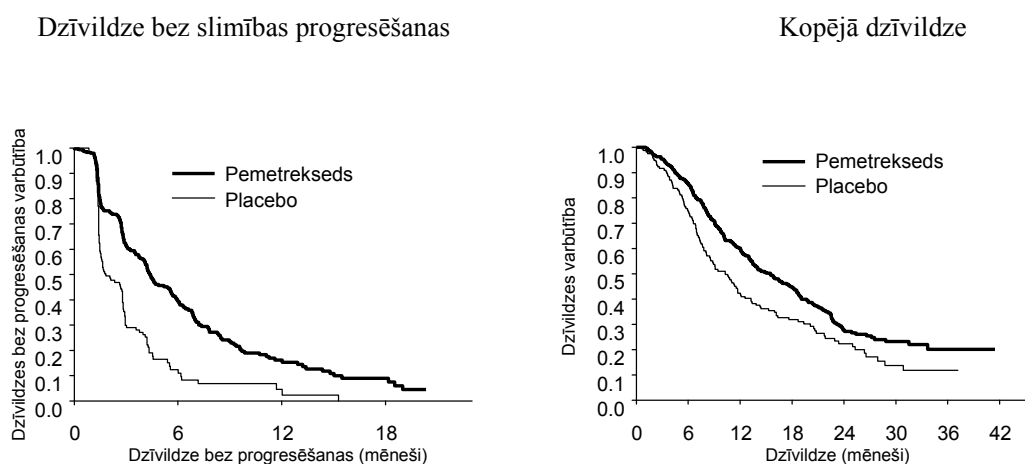
Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju un liecināja par statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*; dzīvildze bez slimības progresēšanas) palielināšanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (N=581, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāna – attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (risika attiecība=0,60, 95% TI=0,49-0,73, $p<0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku sniegto PFS novērtējumu. Kopējās populācijas (N=663) kopējās dzīvildzes mediāna 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 atšķirīga efektivitāte atkarībā no NSŠPV histoloģiskā tipa. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=430, neatkarīgi novērtēta populācija) PFS mediāna bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,47 (95% TI=0,37-0,60, $p=0,00001$). Kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,70 (95% TI=0,56-0,88, $p=0,002$). Iekļaujot indukcijas fāzi, kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,71 (95% TI=0,56-0,88, $p=0,002$).

PFS un kopējās dzīvildzes rezultāti pacientiem ar plakanšūnu patoloģiju neliecina par pemetrekseda pārākumu, salīdzinot ar placebo.

Klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma īpašību atšķirības atkarībā no histoloģiskā tipa netika novērotas.

JMEN: Kaplana-Meijera līknes: dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze pemetrekseda grupā, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas



Pētījums PARAMOUNT

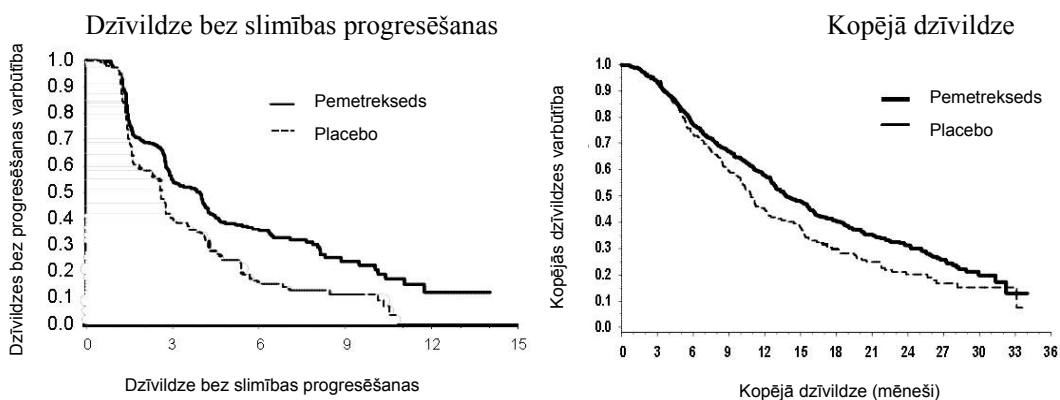
Daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT) turpmākas pemetrekseda un BSC balstterapijas (N=359) efektivitāte un drošums tika salīdzināts ar

turpmākas placebo un BSC balstterapijas (N=180) efektivitāti un drošumu pacientiem ar lokāli progresējušu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kas nebija progresējis pēc pirmās izvēles dubultterapijas 4 cikliem ar pemetreksedu un cisplatīna kombināciju. No 939 pacientiem, kuri indukcijas terapijā saņēma pemetreksedu un cisplatīna kombināciju, 539 pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās balstterapijai ar pemetreksedu vai placebo. No grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem 44,9% tika novērota pilnīga vai daļēja atbildreakcija, bet 51,9% tika novērota slimības stabilizēšanās pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīna kombināciju. Balstterapijai randomizēto pacientu funkcionālajam statusam saskaņā ar ECOG kritērijiem bija jāatbilst “0” vai “1”. Gan pemetrekseda, gan placebo grupā laika mediāna no pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas indukcijas terapijas sākšanas līdz balstterapijas sākšanai bija 2,96 mēneši. Grupās nejaušināti iedalītie pacienti balstterapiju saņēma līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika vērtēts laikā no nejaušinātās iedalīšanas grupās pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas beigām. Pacienti saņēma vidēji (mediāna) pemetrekseda balstterapijas 4 ciklus un placebo 4 ciklus. ≥ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus pabeidza 169 pacienti (47,1%), tāpat pavisam viņi bija saņēmuši vismaz 10 pemetrekseda ciklus.

Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju un liecināja par statistiski nozīmīgu PFS palielināšanos pemetrekseda grupā, salīdzinot ar placebo grupu (N=472, neatkarīgi vērtēta populācija; mediāna attiecīgi 3,9 un 2,6 mēneši) (risika attiecība=0,64, 95% TI=0,51–0,81; p=0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku sniegto PFS novērtējumu. Grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem no pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas pirmās izvēles indukcijas terapijas sākuma dzīvildzes mediāna bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu 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 un cisplatīnu (4 cikli) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes (mediāna 13,9 mēneši, salīdzinot ar 11,0 mēnešiem, risika attiecība=0,78; 95% TI=0,64–0,96, p=0,0195). Šīs dzīvildzes galīgās analīzes laikā dzīvi vai zaudēti novērojumiem pemetrekseda grupā bija 28,7% pacientu, bet placebo grupā – 21,7% pacientu. Pemetrekseda relatīvā terapeitiskā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (arī atkarībā no slimības stadijas, atbildreakcijas pret indukcijas terapiju, ECOG funkcionālā statusa, smēķēšanas ieradumiem, dzimuma, audzēja histoloģijas un vecuma) un līdzīga tai, kāda tika novērota nekorigētajā OS un PFS analīzē. Pemetrekseda grupā pacientu viena un divu gadu dzīvildzes sastopamība bija attiecīgi 58% un 32%, salīdzinot ar 45% un 21% placebo grupā. No pirmās līnijas indukcijas terapijas sākšanas ar pemetreksedu un cisplatīnu, kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem pemetrekseda grupā bija 16,9 mēneši, bet placebo grupā – 14,0 mēneši (risika attiecība=0,78, 95% TI=0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma 64,3% un 71,7% attiecīgi pemetrekseda un placebo grupas pacientu.

Pētījums PARAMOUNT: Kaplana-Meijera liknes – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze (OS) turpmākas pemetrekseda balstterapijas grupā, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (vērtējot laiku no nejaušinātās iedalīšanas grupās)



Abos pētījumos (JMEN un PARAMOUNT) novērotais pemetrekseda balstterapijas drošums bija līdzīgs.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc monoterapijas vērtētas 426 pacientiem ar dažādiem solīdiem audzējiem, ar infūziju 10 minūšu laikā ievadot devas no 0,2 līdz 838 mg/m². Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi saistīšanos ievērojami neietekmēja. Pemetreksedam ir ierobežots metabolisms aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, un 70-90% lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc ievadīšanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportproteīns). Pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min) pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un eliminācijas pusperiods plazmā ir 3,5 stundas. Klīrensa atšķirības dažādiem pacientiem ir mērenas – 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika vairākos ārstēšanas ciklos ir pastāvīga.

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīga cisplatīna ievadīšana. Iekšķīgi lietota folskābe un intramuskulāri ievadīts B₁₂ vitamīns neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Pemetrekseda ievadīšana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti, kurai bija raksturīga samazināta auglības pakāpe un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus tika ievadītas intravenozas bolus injekcijas, tika novērota ietekme uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var izraisīt vīriešu fertilitātes traucējumus. Ietekme uz sieviešu fertilitāti nav pētīta.

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

Pētījumi par pemetrekseda kancerogēnajām īpašībām nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Pemetrekseds ir fizikāli nesaderīgs ar kalciju saturošiem šķīdinātājiem, tostarp ar Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un ar Ringera šķīdumu injekcijām. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi

Šķīdums pēc pulvera šķīdināšanas un infūziju šķīdums

Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, glabājot 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā. Pagatavotais šķīdums nekavējoties jāizmanto infūziju šķīduma pagatavošanai. No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai, un tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas/atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases stikla flakoni ar hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un noraujamu vāciņu. Flakonam ir termiski noslēgts plastmasas aizsargapvalks. Katrā 10 ml flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Ievērojiet aseptiskas darba metodes pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo CIAMBRA flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai nodrošinātu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. 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. Viegli pagroziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs un tā krāsa ir no bezkrāsainas līdz dzeltenai vai zaļgandzeltenai, kam nav nelabvēlīgas ietekmes 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. infūziju maisiem.
6. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmie preparāti nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet preparātu.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā:

tāpat kā lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, arī 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 par būtisku. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai parastajai praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1055/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2. decembris, 2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CIAMBRA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrijs sāls hemipentahidrāta veidā) (*pemetrexedum*).

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 54 mg nātrijs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6–7,8.

Pagatavotā šķīduma osmolalitāte ir 230–270 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

CIAMBRA indicēta lokāli progresējuša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas monoterapijai balstterapijā pacientiem, kuru slimība nav progresējusi uzreiz pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CIAMBRA monoterapijā ir indicēta otrās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

CIAMBRA drīkst ievadīt tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

CIAMBRA kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā CIAMBRA 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, ko ievada infūzijas veidā 2 stundu laikā aptuveni 30 minūtes pēc pemetrekseda

infūzijas pabeigšanas katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Pirms un/vai pēc cisplatīna ievadīšanas pacientam jāsaņem atbilstoša pretvemšanas terapija un atbilstoša hidratācija (specifiskus norādījumus par devu skatīt arī cisplatīna zāļu aprakstā).

CIAMBRA monoterapijā

Pacientiem, kuriem nesīkšūnu plaušu vēzis tiek ārstēts pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā CIAMBRA deva ir 500 mg/m² ĶVL, ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā.

Premedikācijas shēma

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

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem papildus jāsaņem arī vitamīni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem iekšķīgi jālieto folskābe vai folskābi saturoši multivitamīni (350-1000 mikrogramu) katru dienu. Septiņu dienu laikā pirms pirmās pemetrekseda devas ievadīšanas pacientam jālieto vismaz 5 folskābes devas, un tās lietošana jāturpina visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pēdējās pemetrekseda devas. Nedēļā pirms pirmās pemetrekseda devas ievadīšanas un turpmāk vienu reizi 3 ciklu laikā pacientiem jāsaņem arī intramuskulāra B₁₂ vitamīna injekcija (1000 mikrogramu). Turpmākās B₁₂ vitamīna injekcijas var ievadīt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacientiem, kuri saņem pemetreksedu, pirms katras devas ievadīšanas jāveic pārbaudes, nosakot pilnu asins ainu, tostarp leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analīzēm, lai novērtētu nieru un aknu darbību. Pirms jebkura ķīmijterapijas cikla sākšanas pacientiem jāatbilst šādiem kritērijiem: absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt ≥ 1500 šūnu/mm³ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\ 000$ šūnu/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 lokalizēts arī aknās, pieņemamais sārmainās fosfatāzes, AsAT un AlAT līmenis ir ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas.

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana nākamā cikla sākumā jāveic, pamatojoties uz mazāko asins šūnu skaitu vai maksimālo nehematoloģisko toksicitāti iepriekšējā terapijas ciklā. Ārstēšanu var atlikt, lai pacientam būtu pietiekams laiks atlabšanai. Pēc atlabšanas pacienti jāārstē atkārtoti atbilstoši 1., 2. un 3. tabulā sniegtajām vadlīnijām, kas piemērojamas, ja CIAMBRA tiek lietots monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula. CIAMBRA (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 CIAMBRA, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\ 000/\text{mm}^3$ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan CIAMBRA, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan CIAMBRA, gan cisplatīnam)

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

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

2. tabula. CIAMBRA (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – nehematoloģiskā toksicitāte^{a, b}		
	CIAMBRA 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 CIAMBRA un cisplatīna devas pielāgošana ir sniegta 3. tabulā. Pacientam ir jāpārtrauc terapija, ja rodas 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

3. tabula. CIAMBRA (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – neirotoksicitāte		
VTK^a pakāpe	CIAMBRA 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 CIAMBRA jāpārtrauc, ja pēc divām devas samazināšanas reizēm pacientam rodas jebkāda 3. vai 4. pakāpes hematoloģiska vai nehematoloģiska toksicitāte, vai nekavējoties, ja tiek novērota 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

Gados vecāki pacienti

Klīniskos pētījumos nav konstatēts, ka blakusparādību risks pacientiem no 65 gadu vecuma ir lielāks nekā pacientiem, kuru vecums nepārsniedz 65 gadus. Cita veida devas samazināšana papildus tai, kāda ieteikta visiem pacientiem, nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

CIAMBRA 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 papildus devas pielāgošanai, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa saistība ar pemetrekseda farmakokinētiku nav konstatēta. Tomēr pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, piemēram, bilirubīna līmeni $>1,5$ reizes virs normas augšējās robežas un/vai aminotransferāžu līmeni $>3,0$ reizes virs normas augšējās robežas (bez

metastāzēm aknās) vai >5,0 reizes virs normas augšējās robežas (ar metastāzēm aknās), īpaši pētījumi nav veikti.

Lietošanas veids

Informāciju par piesardzības pasākumiem pirms rīkošanās ar CIAMBRA vai tā ievadīšanas laikā, skatīt 6.6. apakšpunktā.

CIAMBRA jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Norādījumus par CIAMBRA šķīduma pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga vakcinēšana pret dzelteno drudzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Pēc premedikācijas ar folskābi un B₁₂ vitamīnu ziņots par mazāku toksicitāti un 3./4. pakāpes hematoloģiskās un nehematoloģiskās toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilās neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju, sastopamības samazināšanos. Tādēļ visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pemetreksedu, jāiesaka folskābi un B₁₂ vitamīnu lietot profilaktiski, lai mazinātu ar terapiju saistīto toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām. Premedikācija ar deksametazonu (vai tā ekvivalentu) var mazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēfīts nepietiekams skaits pacientu, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks 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 aspirīna (>1,3 g dienā), lietošanas 2 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pemetrekseda terapijai piemērotiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās jāpātrauc tādu NPL lietošana, kam ir ilgs eliminācijas pusperiods (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot pemetreksedu monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par būtiskiem nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem radās šādi traucējumi, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tostarp dehidratācija, hipertensija vai cukura diabēts anamnēzē. Pēcreģistrācijas 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).

Trešās telpas šķidruma, piemēram, pleirāla izsvīduma vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā pēc pemetrekseda devas normalizēta pemetrekseda koncentrācija plazmā vai klīrenss 31 pacientam ar solīdu audzēju un stabilu patoloģisku šķidruma uzkrāšanos ķermeņa dobumos (trešajā telpā) un pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā neatšķīrās. Tādēļ pirms pemetrekseda terapijas jāapsver šķidruma drenāža no ķermeņa dobumiem, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda gastrointestinālās toksicitātes dēļ radusies smaga dehidratācija. Tāpēc pacientiem pirms un/vai pēc terapijas jāsaņem adekvāta antiemētiska terapija un atbilstoša hidratācija.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos, parasti kombinācijā ar citu citotoksisku līdzekli, retāk ziņots par smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem, tostarp miokarda infarktu, un cerebrovaskulāriem traucējumiem. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau pirms terapijas bija kardiovaskulārā riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vēža slimniekiem bieži ir nomākta imunitāte. Tādēļ vienlaicīga dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnu ievadīšana nav ieteicama (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskus defektus. Reproductīvā vecuma vīriešiem ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās nav ieteicams kļūt par tēvu. Ieteicama kontracetīvu līdzekļu lietošana vai atturēšanās no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, pirms terapijas sākšanas vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm pemetrekseda terapijas laikā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pirms pemetrekseda terapijas, tās laikā vai pēc tās ir veikta staru terapija, ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu. Šādiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība, un citu radiosensibilizējošu līdzekļu lietošanas laikā jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kas vairākas nedēļas vai gadus pirms pemetrekseda terapijas ir saņēmuši staru terapiju, ziņots par atkārtotu starojuma izraisītā dermatīta rašanos (tā saucamā "atmiņas" reakcija).

Šīs zāles satur 54 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm ar tubulāro sekrēciju un, mazākā pakāpē, ar glomerulāro filtrāciju. Lietošana vienlaikus ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, cilpas diurētiskiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var izraisīt pemetrekseda klīrensa aizkavēšanos. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, stingri jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietošana vienlaikus ar vielām, kas arī tiek izvadītas ar tubulāro sekrēciju (piemēram, probenecīdu, penicilīnu), var izraisīt pemetrekseda klīrensa aizkavēšanos. Šīs zāles kombinējot ar pemetreksedu, jāievēro piesardzība. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana lielā devā (NPL, piemēram, ibuprofēns > 1600 mg dienā) un aspirīna lietošana lielā devā ($\geq 1,3$ g dienā) var mazināt pemetrekseda elimināciju un tādēļ pastiprināt pemetrekseda blakusparādību rašanos. Tādēļ NPL vai aspirīna lielas devas lietojot vienlaikus ar pemetreksedu, pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) jāievēro piesardzība.

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 45-79 ml/min) 2 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un 2 dienas pēc tās jāizvairās no pemetrekseda lietošanas vienlaikus ar NPL (piemēram, ibuprofēnu) vai aspirīnu lielākā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav datu par iespējamo mijiedarbību ar tādiem NPL, kam ir garāki eliminācijas pusperiodi, piemēram, piroksikāmu vai rofekoksibu, to lietošana vienlaikus ar pemetreksedu pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms pemetrekseda ievadīšanas, tā ievadīšanas dienā un vismaz 2 dienas pēc tās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja lietošana vienlaikus ar NPL ir nepieciešama, rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas toksicitāte, īpaši kaula smadzeņu nomākums un gastrointestināla toksicitāte.

Pemetreksedam ir ierobežots metabolisms aknās. *In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām iegūtie rezultāti liecina, ka pemetreksedam nav paredzama klīniski nozīmīga inhibējoša ietekme uz CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 un CYP1A2 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

Mijiedarbības, kas kopīgas visiem citotoksiskajiem līdzekļiem

Tā kā pacientiem ar vēzi ir palielināts trombozes risks, bieži tiek lietoti antikoagulanti. Slimību laikā asinsreces stāvoklis vienam pacientam var izteikti svārstīties un ir iespējama perorālo antikoagulantu mijiedarbība ar pretvēža ķīmijterapiju, tāpēc biežāk jākontrolē INR (*International Normalised Ratio*), 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: dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnas (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, kuras vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta) – vispārējas, iespējami letālas slimības risks. Risks ir lielāks pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Gadījumos, kad pieejama inaktivēta vakcīna (poliomielīts), ieteicama to lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksedu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskus defektus. Reproduktīvā vecuma vīriešiem terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās nav ieteicams kļūt par tēvu. Ieteicama kontraceptīvu līdzekļu lietošana vai atturēšanās no dzimumdzīves.

Grūtniecība

Dati par pemetrekseda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami, taču uzskata, ka pemetrekseda, tāpat kā citu antimetabolītu, lietošana grūtniecības laikā var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas absolūti nepieciešams, rūpīgi apsverot mātes vajadzības un auglim radīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās cilvēka pienā, un nevar izslēgt risku zīdaiņim. Pemetrekseda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Tā kā pemetrekseds var izraisīt neatgriezenisku neauglību, pirms ārstēšanas vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Saistībā ar pemetrekseda monoterapiju vai kombinēto terapiju visbiežāk ziņotās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leikopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukoziņu un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminotransferāžu līmenis, alopecija, nogurums, dehidratācija, izsitumi, infekcija/sepse un neiropātija. Retas blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādīts to nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, par kurām ziņoja >5% no 168 pacientiem ar mezoteliomu, kuri nejausināti saņēma cisplatīnu un pemetreksedu, un 163 pacientiem ar mezoteliomu, kuri nejausināti saņēma cisplatīna monoterapiju. Abās ārstēšanas grupās šie ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušie pacienti saņēma pilnu folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju.

Biežums: ļoti bieži (≥1/10); bieži (no ≥1/100 līdz <1/10); retāk (no ≥1/1000 līdz <1/100); reti (no ≥1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība*	Pemetrekseds/cisplatīns		Cisplatīns	
			(N=168)		(N=163)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Samazināts neitrofilo leikocītu/granulocītu skaits	56,0	23,2	13,5	3,1
		Samazināts leikocītu skaits	53,0	14,9	16,6	0,6
		Pazemināts hemoglobīna līmenis	26,2	4,2	10,4	0,0
		Samazināts trombocītu skaits	23,2	5,4	8,6	0,0
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Dehidratācija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Sensora neiropātija	10,1	0,0	9,8	0,6
	Bieži	Garšas sajūtas traucējumi	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts	5,4	0,0	0,6	0,0

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vemšana	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatīts/ faringīts	23,2	3,0	6,1	0,0
		Slikta dūša	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Aizcietējums	11,9	0,6	7,4	0,6
	Bieži	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopēcija	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	10,7	0,6	9,8	1,2
		Samazināts kreatinīna klīrenss**	16,1	0,6	17,8	1,8
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	47,6	10,1	42,3	9,2

* Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK 2. versijā, izņemot terminu “samazināts kreatinīna klīrenss”.

** Kas atvasināts no termina “citi nieru/uroģenitālie traucējumi”.

*** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par garšas sajūtas traucējumiem un alopeciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu un cisplatīnu.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija nieru mazspēja, infekcija, pireksija, febrilā neutropēnija, paaugstināts AsAT, AlAT un GGT līmenis, nātrene un sāpes krūškurvī.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija aritmija un motora neiropātija.

Turpmāk tabulā norādīts to nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, par kurām ziņoja $> 5\%$ no 256 pacientiem, kas nejausināti saņēma pemetrekseda monoterapiju un saņēma to kopā ar folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju, un 276 pacientiem, kuri nejausināti saņēma docetaksela monoterapiju. Visiem pacientiem bija noteikta lokāli progresējuša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža diagnoze, un visi pacienti bija iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība*	Pemetrekseds N=265		Docetaksels N=276	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Samazināts neitrofilo leukocītu/ granulocītu skaits	10,9	5,3	45,3	40,2
		Samazināts leukocītu skaits	12,1	4,2	34,1	27,2
		Pazemināts hemoglobīna līmenis	19,2	4,2	22,1	4,3
	Bieži	Samazināts trombocītu skaits	8,3	1,9	1,1	0,4
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vemšana	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatīts/ faringīts	14,7	1,1	17,4	1,1
		Slikta dūša	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Bieži	Aizcietējums	5,7	0,0	4,0	0,0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	AlAT līmeņa paaugstināšanās	7,9	1,9	1,4	0,0
		AsAT līmeņa paaugstināšanās	6,8	1,1	0,7	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi/ ādas zvīņošanās	14,0	0,0	6,2	0,0
	Bieži	Nieze	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopēcija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	34,0	5,3	35,9	5,4
	Bieži	Drudzis	8,3	0,0	7,6	0,0

* Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK 2. versijā.

** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par alopeciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu.

Klīniski nozīmīgas VTK toksicitātes, par kurām ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejausināti saņēma pemetreksedu, bija infekcija bez neitropēnijas, febrilā neitropēnija, alergiska reakcija/paaugstināta jutība, paaugstināts kreatinīna līmenis, motora neiropātija, sensora neiropātija, daudzformu eritēma (*erythema multiforme*) un sāpes vēderā.

Klīniski nozīmīga VTK toksicitāte, par ko ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejausināti saņēma pemetreksedu, bija supraventrikulāra aritmija.

Klīniski nozīmīga 3. un 4. pakāpes toksicitāte laboratoriskajos izmeklējumos apvienotos 2. fāzes trīs pētījumos par pemetrekseda monoterapiju (N=164) un iepriekš aprakstītajā 3. fāzes pemetrekseda monoterapijas pētījumā bija līdzīga, izņemot neitropēniju (attiecīgi 12,8% un 5,3%) un alanīnamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanos (attiecīgi 15,2% un 1,9%). Šīs atšķirības, iespējams,

bija saistītas ar pacientu populācijas atšķirībām, jo 2. fāzes pētījumos piedalījās gan ķīmijterapiju nesaņēmuši, gan iepriekš intensīvi ārstēti pacienti ar krūts vēzi un metastāzēm aknās, un/vai patoloģiskiem aknu funkcionālo testu rezultātiem pētījuma sākumā.

Turpmāk tabulā norādīts to blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, kas atzītas par iespējami saistītām ar pētāmajām zālēm un par kurām ziņots >5% no 839 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSSPV), kuri nejaušināti iedalīti cisplatīna un pemetrekseda grupā, un 830 pacientiem ar NSSPV, kuri nejaušināti nonāca cisplatīna un gemcitabīna grupā. Visi pacienti saņēma pētāmās zāles kā pirmo terapiju lokāli progresējuša vai metastātiska NSSPV ārstēšanai, un pacienti abās grupās saņēma pilnu papildterapiju ar folskābi un B₁₂ vitamīnu.

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādība**	Pemetrekseds/ cisplatīns (N=839)		Gemcitabīns/ cisplatīns (N=830)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.-4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Pazemināts hemoglobīna līmenis	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Samazināts neitrofilo leukocītu/ granulocītu skaits	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Samazināts leukocītu skaits	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Samazināts trombocītu skaits	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Sensorā neiropātija	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Garšas sajūtas traucējumi	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vemšana	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Aizcietējums	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatīts/ faringīts	13,5	0,8	12,4	0,1
		Caureja bez kolostomijas	12,4	1,3	12,8	1,6
	Bieži	Dispepsija/ dedzināšana aiz krūšukaula	5,2	0,1	5,9	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Alopēcija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Bieži	Izsitumi/ādas zvīņošanās	6,6	0,1	8,0	0,5
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks	42,7	6,7	44,9	4,9

* Pemetrekseda/cisplatīna salīdzinājumam ar gemcitabīnu/cisplatīnu p vērtības $<0,05$, izmantojot *Fisher Exact* testu.

** Informāciju par katru toksicitātes pakāpi skatīt Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998).

*** Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta VTK (v2.0; NVI 1998) par garšas sajūtas traucējumiem un alopēciju var ziņot tikai kā par 1. vai 2. pakāpes toksicitāti.

Šajā tabulā tika izmantota 5% robeža visu traucējumu iekļaušanai, ja ziņotājs uzskatīja, ka, iespējams, pastāv sakarība ar pemetreksedu un cisplatīnu.

Klīniski nozīmīga toksicitāte, par kuru tika ziņots $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija AsAT līmeņa paaugstināšanās, ALAT līmeņa paaugstināšanās, infekcija, febrilā neutropēnija, nieru mazspēja, pireksija, dehidratācija, konjunktivīts un samazināts kreatinīna klīrenss. Klīniski nozīmīga toksicitāte, par kuru tika ziņots $<1\%$ pacientu, kuri nejausināti nonāca cisplatīna un pemetrekseda grupā, bija GGT līmeņa paaugstināšanās, sāpes krūškurvī, aritmija un motora neiropātija.

Klīniski nozīmīga toksicitāte atkarībā no dzimuma bija līdzīga toksicitātei kopējā pacientu, kuri saņēma pemetreksedu un cisplatīnu, populācijā.

Turpmāk tabulā parādīts to blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe, kas pemetrekseda monoterapijas balstterapijas (JMEN: N=663) un pemetrekseda balstterapijas turpināšanas (PARAMOUNT: N=539) pētījumos tika atzītas par iespējami saistītām ar pētāmajām zālēm un par kurām tika ziņots $>5\%$ no 800 pacientiem, kuri nejausināti tika iedalīti pemetrekseda monoterapijas grupā, un 402 pacientiem, kuri nejausināti tika iedalīti placebo grupā. Visiem pacientiem bija noteikta IIIB vai IV stadijas NSSPV diagnoze, un visi pacienti iepriekš jau bija saņēmuši ķīmijterapiju ar platīna grupas līdzekli saturošu shēmu. Pacienti abās pētījuma grupās saņēma pilnu papildterapiju ar folskābi un B₁₂ vitamīnu.

Orgānu sistēma	Biežums*	Blakusparādība**	Pemetrekseds*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.–4. pakāpes toksicitāte (%)	Visu pakāpju toksicitāte (%)	3.–4. pakāpes toksicitāte (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Pazemināts hemoglobīna līmenis	18,0	4,5	5,2	0,5
	Bieži	Samazināts leukocītu skaits	5,8	1,9	0,7	0,2
		Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	8,4	4,4	0,2	0,0
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Sensora neiropātija	7,4	0,6	5,0	0,2
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	Bieži	Vemšana	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukozīts/stomatīts	6,8	0,8	1,7	0,0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts ALAT (SGPT) līmenis	6,5	0,1	2,2	0,0
		Paaugstināts AsAT (SGOT) līmenis	5,9	0,0	1,7	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi/ādas zvīņošanās	8,1	0,1	3,7	0,0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	24,1	5,3	10,9	0,7
	Bieži	Sāpes	7,6	0,9	4,5	0,0
		Tūska	5,6	0,0	1,5	0,0
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi****	7,6	0,9	1,7	0,0

Saīsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze; AsAT = aspartātamīnotransferāze; CTCAE = vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*); NCI = Nacionālais vēža institūts (*National Cancer Institute*); SGOT = seruma glutamāta oksalacetāta aminotransferāze; SGPT = seruma glutamāta piruvāta aminotransferāze.

* Sastopamības biežuma definīcija: ļoti bieži - $\geq 10\%$; bieži - $> 5\%$ un $< 10\%$. Šajā tabulā izmantota 5% robežvērtība visiem traucējumiem, ja ziņotājs uzskatīja saistību ar pemetreksedu par iespējamu.

** Toksicitātes pakāpes skatīt NCI CTCAE kritērijos (Versija 3.0; NCI 2003). Sastopamība ir norādīta saskaņā ar VTK versiju 3.0.

*** Integrētajā nevēlamo blakusparādību tabulā ir apvienoti pemetrekseda balstterapijas pētījumā JMEN (N=663) un pemetrekseda balstterapijas turpināšanas pētījumā PARAMOUNT (N=539) iegūtie rezultāti.

**** Apvienotais termins ietver paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju serumā/asinīs, samazinātu glomerulārās filtrācijas ātrumu, nieru mazspēju un citus nieru/uroģenitālos traucējumus.

Klīniski nozīmīgas jebkuras pakāpes VTK toksicitātes, par ko ziņoja $\geq 1\%$ un $\leq 5\%$ pacientu, kuri nejaušināti bija nonākuši pemetrekseda grupā, bija febrila neitropēnija, infekcija, samazināts trombocītu skaits, caureja, aizcietējums, alopecija, nieze, drudzis (bez neitropēnijas), acs virsmas slimības (arī konjunktivīts), pastiprināta asarošana, reibonis un motora neiropātija.

Klīniski nozīmīga VTK toksicitāte, par kādu ziņoja $< 1\%$ pacientu, kuri nejaušināti bija iekļauti pemetrekseda grupā, bija alerģiska reakcija/paaugstināta jutība, *erythema multiforme*, supraventrikulāra aritmija un plaušu embolija.

Drošums tika vērtēts pacientiem, kuri nejaušināti tika iekļauti pemetrekseda grupā (N=800). Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums (incidence) tika vērtēts pacientiem, kuri saņēma ≤ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus (N=519), un salīdzināts ar pacientiem, kuri saņēma > 6 pemetrekseda terapijas ciklus (N=281). Pēc ilgākas zāļu iedarbības tika novērota nozīmīga (visu smaguma pakāpju) nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanās. Pēc ilgākas pemetrekseda iedarbības tika novērota ar pētāmo zāļu lietošanu iespējami saistītas 3./4. pakāpes neitropēnijas biežuma nozīmīga palielināšanās (pēc ≤ 6 cikliem 3,3% , pēc > 6 cikliem 6,4%; $p=0,046$). Pēc ilgākas pemetrekseda iedarbības statistiski nozīmīgas jebkuru citu 3., 4. vai 5. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības netika novērotas.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos, parasti pēc tā lietošanas kombinācijā ar citu citotoksisku līdzekli, retāk ziņots par būtiskiem kardiovaskulāriem un cerebrovaskulāriem notikumiem, tostarp par miokarda infarktu, stenokardiju, akūtiem cerebrovaskulāriem traucējumiem un tranzitoru išēmisku lēkmi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau pirms terapijas bija kardiovaskulāra riska faktori.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retos gadījumos ziņots par hepatītu, kas var būt smags.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retāk ziņots par pancitopēniju.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk ziņots par kolītu (tostarp zarnas un taisnās zarnas asiņošanu, kas reizēm bija ar letālu iznākumu, zarnas perforāciju, zarnas nekrozi un tiflītu).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk ziņots par intersticiāla pneimonīta gadījumiem ar elpošanas nepietiekamību, kas dažkārt beidzās letāli.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu, retāk tika ziņots par tūskas gadījumiem.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos retāk tika ziņots par ezofagītu/starojuma izraisītu ezofagītu.

Pemetrekseda klīniskajos pētījumos bieži ziņots par sepsi, kas dažkārt bija letāla.

Pēc reģistrācijas novērojumu laikā ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem ir konstatētas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības.

Bieži ziņots par hiperpigmentāciju.

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, retāk ziņots par akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas periodā ziņots par nefrogēnu bezcukura diabētu ar nezināmu biežumu.

Pacientiem, kuriem pirms pemetrekseda terapijas, tās laikā vai pēc tās beigām veikta staru terapija, retāk tika ziņots par jonizējošā starojuma izraisītu pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši staru terapiju, reti tika ziņots par atkārtotu starojuma izraisītā dermatīta rašanos (tā saucamā "atmiņas" reakcija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retāk tika ziņots par perifērās išēmijas gadījumiem, kuri reizēm izraisīja ekstremitāšu nekrozi.

Reti tika ziņots par bullozām sasilšanām, arī Stīvensa- Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi, kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu.

Pacientiem, kas ārstēti ar pemetreksedu, reti ziņots par ar imunitāti saistītu hemolītisko anēmiju.

Retos gadījumos ir ziņots par anafilaktisku šoku.

Ir ziņots par apakšējo ekstremitāšu eritematoīdo tūsku, biežums – nav zināms. Ir ziņots par infekciozām un neinfekciozām dermas, hipodermas un/vai zemādas audu slimībām (piemēram, akūtu bakteriālu dermo-hipodermatītu, pseidocelulītu, dermatītu), kuru biežums nav zināms.

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 ir neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija, mukozīts, sensorā polineuropātija un izsitumi. Pārdozēšanas sagaidāmās 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 jākontrolē, veicot asins analīzi, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija. Pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā jāapsver kalcija folināta/foliniskābes lietošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

CIAMBRA (pemetrekseds) ir vairāku mērķu pretvēža antifolāta līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folāta atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds kā antifolāts iedarbojas pret vairākiem mērķiem, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicīnamīda ribonukleotīdformiltransferāzi (GARFT), kas ir galvenie no folāta atkarīgie enzīmi timidīna un purīna nukleotīdu *de novo* biosintēzes ceļā. Pemetrekseds tiek transportēts šūnās gan ar reducēta folāta nesēju, gan ar folātu saistošo membrānas proteīnu transportsistēmas palīdzību. Pēc nonākšanas šūnā enzīma folilpoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir vēl stiprāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā pakāpē – arī normālos audos. Poliglutamātiem metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, tādēļ zālēm ļaundabīgās šūnās ir ilgstoša iedarbība.

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

EMPHACIS pētījumā, kas bija daudzcentru, nejaušināts, vienkārši maskēts 3. fāzes pētījums par pemetrekseda un cisplatīna terapijas salīdzinājumu ar cisplatīnu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, tika pierādīts, ka ar pemetreksedu un cisplatīnu ārstētiem pacientiem bija klīniski nozīmīga, vidēji par 2,8 mēnešiem lielāka dzīvildzes mediāna nekā pacientiem, kuri saņēma tikai cisplatīnu.

Pētījuma laikā, lai mazinātu toksicitāti, terapijai pievienoja papildterapiju ar folskābi mazā devā un B₁₂ vitamīnu. Šī pētījuma primāro analīzi veica visu to pacientu populācijai, kas nejaušināti bija iedalīti pētāmo zāļu grupā (analīze par nejaušināti grupās iedalītiem un ārstētajiem pacientiem). Apakšgrupu analīzi veica par pacientiem, kuri saņēma folskābes un B₁₂ vitamīna papildterapiju visas pētījuma terapijas laikā (pilna papildterapija). Šīs efektivitātes analīzes rezultāti apkopoti tālāk esošajā tabulā.

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

Efektivitātes raksturlielums	Nejaušināti grupās iedalītie 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)
Logaritmisko rangu testa p vērtība*	0,020		0,051	
Laika mediāna 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)
Logaritmisko rangu testa p vērtība*	0,001		0,008	
Laiks līdz terapijas efektivitātes zudumam (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)
Logaritmisko rangu testa p vērtība*	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas biežums** (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	

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

* p vērtība attiecas uz grupu salīdzinājumu.

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

Izmantojot Plaušu vēža simptomu skalu, tika pierādīta statistiski nozīmīga ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu saistīto, klīniski svarīgo simptomu (sāpju un dispnojas) mazināšanās pemetrekseda/cisplatīna grupā (212 pacientu), salīdzinot ar tikai cisplatīna grupu (218 pacientu). Novēroja arī statistiski nozīmīgas atšķirības plaušu funkcionālajos izmeklējumos. Atšķirības starp terapijas grupām noteica plaušu funkciju uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā un 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 kā vienīgais līdzeklis tika pētīts 64 ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu. Kopējais atbildes reakcijas biežums bija 14,1%.

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, nejaušinātā, nemaskētā 3. fāzes pētījumā, kurā pemetrekseds tika salīdzināts ar docetakselu pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, novērotā dzīvildzes mediāna ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem bija 8,3 mēneši (ārstēt paredzēto pacientu skaits (ITT) N=238), bet ar docetakselu ārstētiem pacientiem – 7,9 mēneši (ITT N=288). Iepriekš saņemtajā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. NSŠPV histoloģiskā tipa ietekme uz terapijas efektivitāti, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes, pemetrekseda (salīdzinot ar docetakselu) gadījumos bija lielāka histoloģiskajiem tiem bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=399, 9,3 mēneši un 8,0 mēneši, koriģētā RA=0,78; 95% TI=0,61-1,00, p=0,047), bet docetakselam bija

lielāka histoloģiskajiem tipiem ar plakanšūnu karcinomas patoloģiju (N=172, 6,2 mēneši un 7,4 mēneši, koriģētā RA=1,56; 95% TI=1,08-2,26, p=0,018). Histoloģisko tipu apakšgrupās pemetrekseda drošuma profils klīniski nozīmīgi neatšķīrās.

Viena atsevišķa, nejausināta, 3. fāzes, kontrolēta pētījuma ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pemetrekseda iedarbīgums (kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas) pacientiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar docetakselu (N=41), un pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma terapiju ar docetakselu (N=540), bija līdzīgs.

Pemetrekseda iedarbīgums, salīdzinot ar docetakselu NSŠPV gadījumā - ITT populācija

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(N=283)	(N=288)
▪ Mediāna (m)	8,3	7,9
▪ 95% TI mediānai	(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)
▪ Mediāna	2,9	2,90
▪ RA (95% TI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Laiks līdz terapijas efektivitātes zudumam (TTTF - mēneši)	(N=283)	(N=288)
▪ Mediāna	2,3	2,1
▪ RA (95% TI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Atbildes reakcija (N: atbilst atbildreakcijai)	(N=264)	(N=274)
▪ Atbildreakcijas biežums (%) (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=ārstēt paredzēto pacientu skaits; N=kopējais populācijas lielums.

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, nejausinātā, nemaskētā, 3. fāzes pētījumā, kurā pemetrekseda un cisplatīna lietošana tika salīdzināta ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka pemetrekseda un cisplatīna grupā (ārstēt paredzētā populācija (ITT) N=862) tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un tika novērota gemcitabīna un cisplatīna kombinētajai terapijai (ITT N=863) līdzīga klīniskā efektivitāte, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI=0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1.

Primārā efektivitātes analīze tika veikta par ITT populāciju. Galveno iedarbīguma mērķa kritēriju jutības analīze tika veikta arī par Protokolam atbilstošo (PA) populāciju. Iedarbīguma analīzes PA populācijā saskan ar analīzi par ITT populāciju un liecina, ka pemetrekseda un cisplatīna kombinācija (AC) nav mazvērtīgāka par gemcitabīna un cisplatīna kombināciju (GC).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējās atbildes reakcijas biežums pētījuma grupās bija līdzīgs: dzīvildzes mediāna bez slimības progresēšanas 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 kopējais atbildes reakcijas biežums 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. Datus par dzīvildzi bez slimības progresēšanas daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei pēc nejausības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

Analīze par NSŠPV histoloģiskā tipa ietekmi uz kopējo dzīvildzi liecina par klīniski nozīmīgām dzīvildzes atšķirībām atkarībā no histoloģiskā tipa (skatīt tabulu turpmāk).

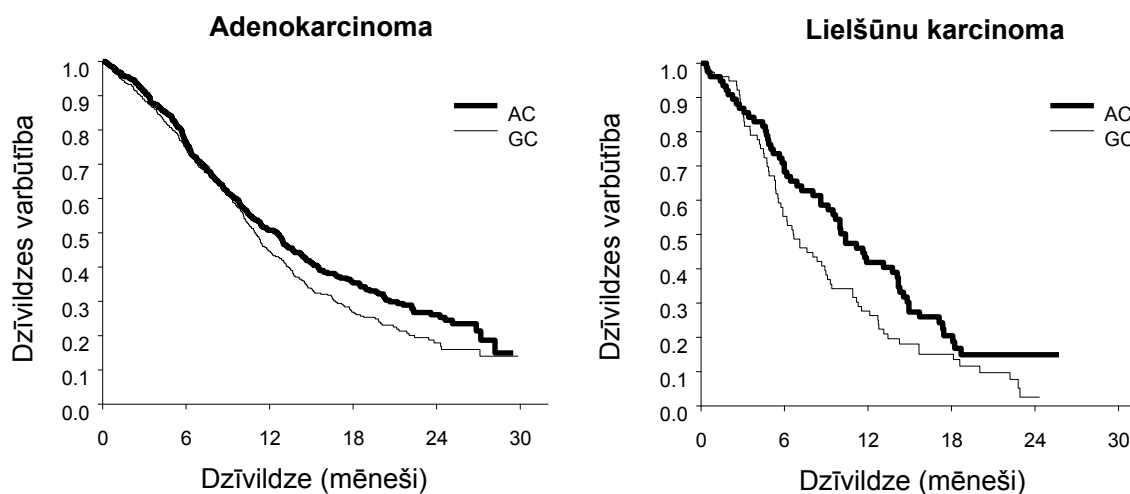
Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi – ITT populācija un apakšgrupas atkarībā no histoloģiskā tipa

ITT populācija un histoloģiskā tipa apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	“Pārākuma” 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=ārstēt paredzēto pacientu skaits; N=kopējais populācijas lielums.

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

Kaplana-Meijera līknes - kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģisko tipu apakšgrupās netika novērotas klīniski nozīmīgas pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas drošuma profila atšķirības.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pemetreksedu un cisplatīnu, bija vajadzīgs mazāks skaits asins pārliešanu (16,4%, salīdzinot ar 28,9%, p<0,001), eritrocītu masas pārliešanu (16,1% , salīdzinot ar 27,3%, p<0,001) un trombocītu masas pārliešanu (1,8%, salīdzinot ar 4,5%, p=0,002). Pacientiem vajadzēja arī mazāk eritropoetīna/darbepoetīna (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, balstterapija

Pētījums JMEN

Daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) balstterapijas ar pemetreksedu un labākās uzturošās aprūpes (*best supportive care*, BSC) (N=441) efektivitāte un drošums tika salīdzināts ar placebo un BSC (N=222) pacientiem ar lokālu progresējušu

(IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kuru slimība neprogresēja pēc pirmās izvēles dubultterapijas 4 cikliem ar cisplatīnu vai karboplatīnu kombinācijā ar gemcitabīnu, paklitakselu vai docetakselu. Pirmās izvēles dubultterapija ar pemetreksedu nebija iekļauta. Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1. Pacienti saņēma balstterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no nejaušinātās iedalīšanas brīža līdz pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanai. Pacienti saņēma vidēji (mediāna) 5 balstterapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. ≥ 6 pemetrekseda terapijas ciklus pabeidza 213 pacienti (48,3%), bet ≥ 10 terapijas ciklus pabeidza 103 pacienti (23,4%).

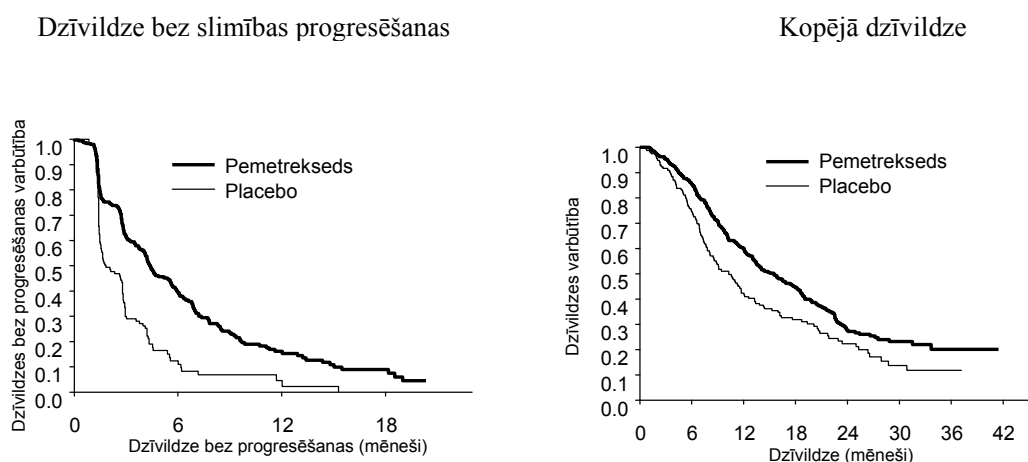
Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju un liecināja par statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*; dzīvildze bez slimības progresēšanas) palielināšanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (N=581, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāna – attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (risika attiecība=0,60, 95% TI=0,49-0,73, $p<0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku sniegto PFS novērtējumu. Kopējās populācijas (N=663) kopējās dzīvildzes mediāna 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 atšķirīga efektivitāte atkarībā no NSŠPV histoloģiskā tipa. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=430, neatkarīgi novērtēta populācija) PFS mediāna bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,47 (95% TI=0,37-0,60, $p=0,00001$). Kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (N=481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,70 (95% TI=0,56-0,88, $p=0,002$). Iekļaujot indukcijas fāzi, kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā, risika attiecība=0,71 (95% TI=0,56-0,88, $p=0,002$).

PFS un kopējās dzīvildzes rezultāti pacientiem ar plakanšūnu patoloģiju neliecina par pemetrekseda pārākumu, salīdzinot ar placebo.

Klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma īpašību atšķirības atkarībā no histoloģiskā tipa netika novērotas.

JMEN: Kaplana-Meijera liknes: dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze pemetrekseda grupā, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas



Pētījums PARAMOUNT

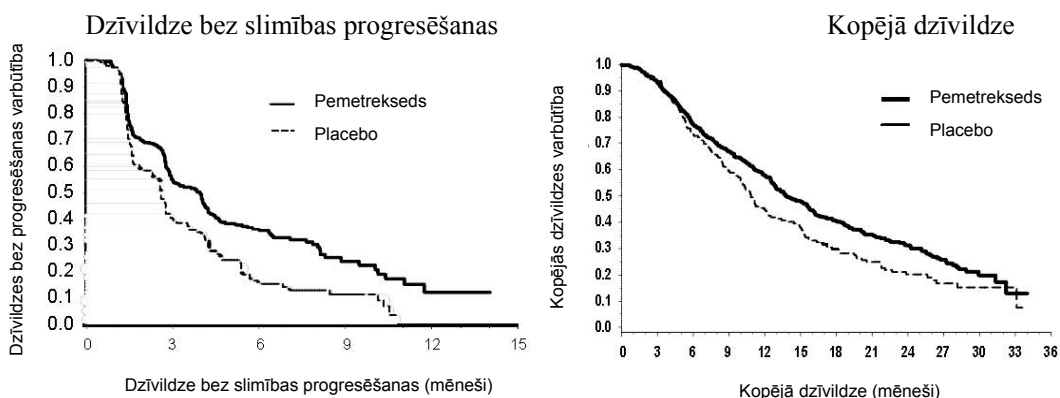
Daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT) turpmākas pemetrekseda un BSC balstterapijas (N=359) efektivitāte un drošums tika salīdzināts ar

turpmākas placebo un BSC balstterapijas (N=180) efektivitāti un drošumu pacientiem ar lokāli progresējušu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kas nebija progresējis pēc pirmās izvēles dubultterapijas 4 cikliem ar pemetreksedu un cisplatīna kombināciju. No 939 pacientiem, kuri indukcijas terapijā saņēma pemetreksedu un cisplatīna kombināciju, 539 pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās balstterapijai ar pemetreksedu vai placebo. No grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem 44,9% tika novērota pilnīga vai daļēja atbildreakcija, bet 51,9% tika novērota slimības stabilizēšanās pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīna kombināciju. Balstterapijai randomizēto pacientu funkcionālajam statusam saskaņā ar ECOG kritērijiem bija jāatbilst “0” vai “1”. Gan pemetrekseda, gan placebo grupā laika mediāna no pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas indukcijas terapijas sākšanas līdz balstterapijas sākšanai bija 2,96 mēneši. Grupās nejaušināti iedalītie pacienti balstterapiju saņēma līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika vērtēts laikā no nejaušinātās iedalīšanas grupās pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas beigām. Pacienti saņēma vidēji (mediāna) pemetrekseda balstterapijas 4 ciklus un placebo 4 ciklus. ≥ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus pabeidza 169 pacienti (47,1%), tāpat pavisam viņi bija saņēmuši vismaz 10 pemetrekseda ciklus.

Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju un liecināja par statistiski nozīmīgu PFS palielināšanos pemetrekseda grupā, salīdzinot ar placebo grupu (N=472, neatkarīgi vērtēta populācija; mediāna attiecīgi 3,9 un 2,6 mēneši) (risika attiecība=0,64, 95% TI=0,51–0,81; p=0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku sniegto PFS novērtējumu. Grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem no pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas pirmās izvēles indukcijas terapijas sākuma dzīvildzes mediāna bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu 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 un cisplatīnu (4 cikli) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo, vērtējot pēc kopējās dzīvildzes (mediāna 13,9 mēneši, salīdzinot ar 11,0 mēnešiem, risika attiecība=0,78; 95% TI=0,64–0,96, p=0,0195). Šīs dzīvildzes galīgās analīzes laikā dzīvi vai zaudēti novērojumiem pemetrekseda grupā bija 28,7% pacientu, bet placebo grupā – 21,7% pacientu. Pemetrekseda relatīvā terapeitiskā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (arī atkarībā no slimības stadijas, atbildreakcijas pret indukcijas terapiju, ECOG funkcionālā statusa, smēķēšanas ieradumiem, dzimuma, audzēja histoloģijas un vecuma) un līdzīga tai, kāda tika novērota nekorigētajā OS un PFS analīzē. Pemetrekseda grupā pacientu viena un divu gadu dzīvildzes sastopamība bija attiecīgi 58% un 32%, salīdzinot ar 45% un 21% placebo grupā. No pirmās līnijas indukcijas terapijas sākšanas ar pemetreksedu un cisplatīnu, kopējās dzīvildzes mediāna pacientiem pemetrekseda grupā bija 16,9 mēneši, bet placebo grupā – 14,0 mēneši (risika attiecība=0,78, 95% TI=0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma 64,3% un 71,7% attiecīgi pemetrekseda un placebo grupas pacientu.

Pētījums PARAMOUNT: Kaplana-Meijera liknes – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze (OS) turpmākas pemetrekseda balstterapijas grupā, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu patoloģijas (vērtējot laiku no nejaušinātās iedalīšanas grupās)



Abos pētījumos (JMEN un PARAMOUNT) novērotais pemetrekseda balstterapijas drošums bija līdzīgs.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc monoterapijas vērtētas 426 pacientiem ar dažādiem solīdiem audzējiem, ar infūziju 10 minūšu laikā ievadot devas no 0,2 līdz 838 mg/m². Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi saistīšanos ievērojami neietekmēja. Pemetreksedam ir ierobežots metabolisms aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, un 70-90% lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc ievadīšanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportproteīns). Pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min) pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un eliminācijas pusperiods plazmā ir 3,5 stundas. Klīrensa atšķirības dažādiem pacientiem ir mērenas – 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika vairākos ārstēšanas ciklos ir pastāvīga.

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīga cisplatīna ievadīšana. Iekšķīgi lietota folskābe un intramuskulāri ievadīts B₁₂ vitamīns neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Pemetrekseda ievadīšana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti, kurai bija raksturīga samazināta auglības pakāpe un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus tika ievadītas intravenozas bolus injekcijas, tika novērota ietekme uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var izraisīt vīriešu fertilitātes traucējumus. Ietekme uz sieviešu fertilitāti nav pētīta.

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

Pētījumi par pemetrekseda kancerogēnajām īpašībām nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Pemetrekseds ir fizikāli nesaderīgs ar kalciju saturošiem šķīdinātājiem, tostarp ar Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un ar Ringera šķīdumu injekcijām. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Šķīdums pēc pulvera šķīdināšanas un infūziju šķīdums

Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, glabājot 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā. Pagatavotais šķīdums nekavējoties jāizmanto infūziju šķīduma pagatavošanai. No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai, un tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas/atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases stikla flakoni ar hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un noraujamu vāciņu. Flakonam ir termiski noslēgts plastmasas aizsargapvalks. Katrā 50 ml flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Ievērojiet aseptiskas darba metodes pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo CIAMBRA flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai nodrošinātu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. 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 pagroziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs un tā krāsa ir no bezkrāsainas līdz dzeltenai vai zaļgandzeltenai, kam nav nelabvēlīgas ietekmes 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. infūziju maisiem.
6. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmie preparāti nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet preparātu.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā:

tāpat kā lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, arī pagatavojot pemetrekseda infūziju šķīdumus, jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus. 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 par būtisku. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai parastajai praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1055/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2. Decembris, 2015

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 REGISTRĀCIJAS 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

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Vācija

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**

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 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 ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CIAMBRA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexedum

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

Katrā flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts (E 421), sāļsskābe, nātrija hidroksīds (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg, Luksemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1055/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CIAMBRA 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

CIAMBRA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexedum
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CIAMBRA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexedum

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

Katrā flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts (E 421), sāļsskābe, nātrija hidroksīds (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg, Luksemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1055/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CIAMBRA 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

CIAMBRA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexedum
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CIAMBRA 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai CIAMBRA 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta 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 CIAMBRA, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CIAMBRA lietošanas
3. Kā lietot CIAMBRA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CIAMBRA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CIAMBRA, un kādam nolūkam to lieto

CIAMBRA ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms CIAMBRA lietošanas

Nelietojiet CIAMBRA šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CIAMBRA saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

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 CIAMBRA. 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 uzņemat pietiekamu šķidruma daudzumu un saņemat atbilstošu ārstēšanu, lai novērstu vemšanu pirms un pēc ārstēšanas ar cisplatīnu.

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

Ja nesen esat vakcinēts, lūdzu, pasakiet to ārstam, jo, lietojot CIAMBRA, tas var izraisīt nevēlamas blakusparādības.

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

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

Bērni un pusaudži

CIAMBRA nav paredzēts lietošanai pediatriiskā populācijā.

Citas zāles un CIAMBRA

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp zāles, ko var iegādāties bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Ņemot vērā Jums plānoto CIAMBRA infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāsniedz padoms par to, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, jautājiet padomu ārstam vai farmaceitam par to, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Pasakiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Ārstēšanas ar CIAMBRA laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu CIAMBRA lietošanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ CIAMBRA terapijas laikā un vēl līdz 6 mēnešiem 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 sākšanas Jūs varētu vēlēties saņemt konsultāciju par spermas saglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

CIAMBRA satur nātriju

Vienā CIAMBRA 100 mg flakonā ir mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Vienā CIAMBRA 500 mg flakonā ir 54 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 2,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot CIAMBRA

CIAMBRA deva ir 500 miligramu 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 Jūsu asins šūnu skaita un Jūsu vispārējā stāvokļa. Pirms ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits, medicīnas māsa vai ārsts sajauks CIAMBRA pulveri ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

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

CIAMBRA lietošana kombinācijā ar cisplatīnu:

ārsts vai slimnīcas farmaceits noteiks Jums nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu garumu un svaru. Cisplatīnu arī ievada infūzijas veidā vienā no vēnām un to ievada aptuveni 30 minūtes pēc tam, kad pabeigta CIAMBRA infūzija. Cisplatīna infūzija ilgs aptuveni 2 stundas.

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildu zāles

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

Vitamīnu papildterapija: CIAMBRA 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 pirmās CIAMBRA devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc pēdējās CIAMBRA devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1000 mikrogramu) nedēļā pirms CIAMBRA lietošanas un pēc tam aptuveni reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 CIAMBRA terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam 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 savu ārstu, ja pamanāt kādu no šīm reakcijām:

- drudzis vai infekcija: ja Jūsu temperatūra ir 38 °C vai vairāk, Jums ir svīšana vai citas infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā). Infekcija (sepse) var būt smaga un izraisīt nāvi;
- ja Jūs sajūtat sāpes krūtīs vai Jums ir ātra sirdsdarbība;
- ja Jums ir sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā;
- alerģiska reakcija: ja Jums rodas izsitumi uz ādas/dedzināšanas vai durstīšanas sajūta vai drudzis. 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, gībšanas sajūta, viegls elpas trūkums vai ja Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt mazāk hemoglobīna nekā normā);
- 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);

- ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums, stipras sāpes krūtīs vai klepus ar asiņainām krēpām (tas var liecināt par trombu plaušu asinsvados).

Lietojot CIAMBRA, iespējamās blakusparādības ir norādītas tālāk.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Samazināts balto asins šūnu skaits,
pazemināts hemoglobīna līmenis (anēmija),
samazināts trombocītu skaits,
caureja,
vemšana,
sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē,
slikta dūša,
apetītes zudums,
nespēks (nogurums),
izsitumi uz ādas,
matu izkrišana,
aizcietējums,
jutības zudums,
nieres: pārmaiņas asins analīzēs.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Alerģiska reakcija: izsitumi uz ādas/dedzinoša vai durstoša sajūta,
infekcija, arī sepse,
drudzis,
atūdeņošanās,
nieru mazspēja,
ādas kairinājums un nieze,
sāpes krūtīs,
muskuļu vājums,
konjunktivīts (acs iekaisums),
kuņģa darbības traucējumi,
sāpes vēderā,
garšas pārmaiņas,
aknas: pārmaiņas asins analīzēs,
asarojošas acis,
pastiprināta ādas pigmentācija.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

Akūta nieru mazspēja,
paātrināta sirdsdarbība,
barības vada gļotādas iekaisums novērots, lietojot CIAMBRA/staru terapiju,
kolīts (resnās zarnas gļotādas iekaisums ar vienlaicīgu zarnu vai taisnās zarnas asiņošanu),
intersticiāls pneimonīts (rētaini plaušu alveolu bojājumi),
tūska (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās ķermeņa audos, kas rada pietūkumu),
dažiem pacientiem bijusi sirdslēkme, insults vai „mikroinsults”, lietojot CIAMBRA parasti kopā ar citu pretvēža terapiju,
pancitopēnija – samazināta leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaita kombinācija,
starojuma pneimonīts (plaušu gaisa maisu rētošanās, kas saistīta ar staru terapiju) var rasties pacientiem, kuri pirms CIAMBRA terapijas, tās laikā vai pēc tās ārstēti arī ar staru terapiju,
ir ziņots par sāpēm ekstremitātēs, pazeminātu temperatūru un ādas krāsas pārmaiņām,
trombi plaušu asinsvados (plaušu embolija).

Reti sastopamas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

Atkārtota starojuma izraisītā dermatīta rašanās (tā saucamā “atmiņas” reakcija) (smagam saules apdegumam līdzīgi ādas izsitumi), kas var rasties uz iepriekš apstarotas ādas vairākas dienas vai gadus pēc apstarošanas,
bullozi stāvokļi (ar ādas lobīšanos saistītas slimības), arī Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze,
ar imunitāti saistīta hemolītiskā anēmija (antivielu izraisīta eritrocītu bojāeja),
hepatīts (aknu iekaisums),
anafilaktisks šoks (smaga alerģiska reakcija).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Apakšējo ekstremitāšu pietūkums ar sāpēm un apsārtumu,
pastiprināta urīna izdalīšanās,
slāpes un pastiprināta ūdens uzņemšana,
hipernatrēmija – paaugstināts nātrija līmenis asinīs,
ādas, galvenokārt apakšējo ekstremitāšu, iekaisums ar pietūkumu, sāpēm un apsārtumu.

Jums var rasties jebkurš no šiem simptomiem un/vai stāvokļiem. Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, Jums tas pēc iespējas ātrāk jāpasaka ārstam.

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 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 CIAMBRA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der. līdz” un etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, glabājot 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā. Pagatavotais šķīdums nekavējoties jāizmanto infūziju šķīduma pagatavošanai. No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai, un tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2-8 °C vai 15-25 °C temperatūrā.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CIAMBRA satur

- Aktīvā viela ir pemetrekseds.

CIAMBRA 100 mg: katrā flakonā ir 100 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

CIAMBRA 500 mg: katrā flakonā ir 500 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

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

- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E 421), sāļsskābe (pH pielāgošanai) un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) (skatīt 2. punktā "CIAMBRA satur nātriju").

CIAMBRA ārējais izskats un iepakojums

CIAMBRA ir flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tas ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Katrā CIAMBRA iepakojumā ir viens stikla flakons ar gumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un noraujamu vāciņu; flakonam ir termiski noslēgts plastmasas aizsargapvalks. Katrā flakonā ir 100 mg vai 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburga

Ražotājs

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Vācija

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

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

LT UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947

LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976

NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

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>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un likvidēšanu.

1. Ievērojiet aseptiskas darba metodes pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo CIAMBRA flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai nodrošinātu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. CIAMBRA 100 mg
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.

CIAMBRA 500 mg:

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 pagroziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs un tā krāsa ir no bezkrāsainas līdz dzeltenai vai zaļgandzeltenai, kam nav nelabvēlīgas ietekmes 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. infūziju maisiem. Pemetrekseds ir nesaderīgs ar kalciju saturošiem šķīdinātājiem, tostarp ar Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un ar Ringera šķīdumu injekcijām.
6. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmie preparāti nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet preparātu.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā: tāpat kā lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, arī 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 par būtisku. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai parastajai praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pemetrekseda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Veicot reglamentētu pemetrekseda lietošanas periodisku pārskatu, aprakstīti daudzi pigmentācijas traucējumu gadījumi, kas radās bieži. Datus par oriģinālām zālēm identificēja 141 pigmentācijas traucējumu gadījumu, to vidū hiperpigmentācijas (n=48) un pigmentācijas traucējumu (n=80) gadījumus, kuri ietver galvenokārt melnu pigmentāciju vai pastiprinātu pigmentāciju, kā arī aprakstīta pigmentācijas mazināšanās, kad zāļu lietošana tika pārtraukta, un tās atjaunošanās, atsākot zāļu lietošanu. To papildus apstiprina klīniskā pētījuma dati. Līdz ar to ir pietiekami daudz pierādījumu, kas apstiprina pemetrekseda lietošanas un hiperpigmentācijas cēloņsakarību. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts tiek atjaunots, veicot arī atbilstošas izmaiņas lietošanas instrukcijā.

Ziņots par vairākiem gadījumiem, kuros aprakstīts celulīts, pseidocelulīts, dermatīts un dermo-hipodermatīts, kuru biežums nav zināms. Datus par oriģinālām zālēm identificēja 91 celulīta gadījumu, 42 dermatīta gadījumus, 13 dermo-hipodermatīta gadījumus un 3 pseidocelulīta gadījumus. Līdz ar to ir pietiekami daudz pierādījumu, kas apliecina cēloņsakarību starp pemetrekseda lietošanu un infekciozu un neinfekciozu dermas, hipodermas un/vai zemādas audu slimībām, ieskaitot akūtu bakteriālu dermo-hipodermatītu, celulītu, pseidocelulītu un dermatītu. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts tiek atbilstoši atjaunots, veicot arī atbilstošas izmaiņas lietošanas instrukcijā.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pemetreksedu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur pemetreksedu ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.