

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 25 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 100 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 500 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 34 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 850 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 1000 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur 8,4 mg (0,4 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

pH ir no 7,0 līdz 8,5

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pemetrexed Accord kombinācijā ar cisplatīnu

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

Pemetrexed Accord monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā pemetrekseda deva ir 500 mg/m² ĶVL, ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21_dienas cikla pirmajā dienā.

Premedikācijas shēma

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

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

Kontrole

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

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

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana nākamā cikla sākumā jāveic, ņemot vērā mazāko asinsšūnu skaitu vai maksimālo nehematoloģisko toksicitāti no iepriekšējā terapijas cikla. Ārstēšanu var atlikt, lai dotu pietiekamu laiku atlabšanai. Pēc atlabšanas pacienti jāārstē atkārtoti, izmantojot 1., 2. un 3. tabulā sniegtās vadlīnijas, kas piemērojamas, ja Pemetrexed Accord tiek lietots kā vienīgais līdzeklis vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Accord (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – hematoloģiskā toksicitāte	
Mazākais ANS < 500/mm ³ un mazākais trombocītu skaits ≥ 50 000/mm ³	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50 000/mm ³ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50 000/mm ³ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)

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

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

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

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

^b Izņemot neirotoksicitāti.

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

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecākiem cilvēkiem

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

Pediātriskā populācija

Pemetrexed Accord nav paredzēts lietošanai pediatriskā populācijā ļaundabīgas pleiras mezoteliomas un nesīkšņu plaušu vēža gadījumā.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99 m-DPTA seruma klīrensa metodi)

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 45 ml/min, nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Nav pietiekamu datu par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietošanas veids

Pemetrexed Accord ir paredzēts intravenozai lietošanai. Tas ir jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21_dienas cikla pirmajā dienā.

Informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāveic pirms rīkošanās ar Pemetrexed Accord vai tā lietošanas laikā, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Norādījumus par Pemetrexed Accord atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

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

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

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

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tostarp par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tostarp dehidratācija, hipertensija vai diabēts anamnēzē. Pēcregistrācijas 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 izvīduma vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. 2. fāzes pemetrekseda pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidrumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādējādi jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāžas veikšana pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

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

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

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

Pemetreksedam var būt ģenētiski bojājoša iedarbība. Seksuāli nobriedušiem vīriešiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tam. Ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, vīriešiem pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas uzglabāšanu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā ar pemetreksedu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 304 mg nātrija devā, kas ir līdzvērtīgi 15,2% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija devas pieaugušajiem.

Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 45% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija devas pieaugušajiem.

Pemetrexed Accord tiek uzskatīts par zālēm ar “lielu” nātrija daudzumu. Tas jo īpaši jāņem vērā tiem, kuri uzturā lieto zema satura sāls diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Lietojot pemetreksedu vienlaicīgi ar OAT3 (organisko anjonu transportvielas 3) inhibitoriem (piemēram, probenecīdu, penicilīnu, protonu sūkņa inhibitoriem (PSI)), aizkavējas pemetrekseda klīrenss. Jāievēro piesardzība, kad šīs zāles tiek kombinētas ar pemetreksedu.

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

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

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

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

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

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

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama ar dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Risks palielinās pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Izmantojiet inaktivētās vakcīnas, ja tādas ir (poliomielīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pemetreksdam iespējama ģenētiski bojājoša iedarbība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksedu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Dzimumbriedumu sasniegušiem vīriešiem ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl līdz 3 mēnešiem pēc tam.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās mātes pienā cilvēkam, un nevar noliegt nelabvēlīgas ietekmes iespēju uz ar krūti barotu zīdaiņi. Pemetrekseda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pemetrexed nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots, ka pemetrekseds var izraisīt nogurumu. Tādēļ pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja šis traucējums rodas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Infekcija ^a Faringīts	Sepse ^b			Dermo-hipodermīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Leikopēnija Samazināta hemoglobīna koncentrācija	Febrila neitropēnija Samazināts trombocītu skaits	Pancitopēnija	Autoimūna hemolītiska anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas traucējumi Perifēriska motorā neiropātija Perifēriska sensorā neiropātija Reibonis	Cerebrovaskulārs notikums Išēmisks insults Intrakraniāla asiņošana			
Acu bojājumi		Konjunktivīts Acs sausums Pastiprināta asarošana <i>Keratoconjunctivitis sicca</i> Plakstiņu tūska Acs virsmas slimība				
Sirds funkcijas traucējumi ^c		Sirds mazspēja Aritmija	Stenokardija Miokarda infarkts Koronāro artēriju slimība Supraventrikulārā aritmija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Perifēriska išēmija ^c			

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonīts ^{b, d}			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts Anoreksija Vemšana Caureja Slikta dūša	Dispepsija Aizcietējums Sāpes vēderā	Taisnās zarnas asiņošana Asiņošana kuņģa-zarnu traktā Zarnu perforācija Ezofagīts Kolīts ^e			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		Hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Ādas lobīšanās	Hiperpigmentācija Nieze <i>Erythema multiforme</i> Alopēcija Nātrene		Eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b Toksiska epidermas nekrolīze ^b Pemfigoīds Bullozs dermatīts Iegūta bulloza epidermolīze Eritematoza tūska ^f Pseidocelulīts Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs ^e	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Ģlotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamitransferāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

^a ar neitropēniju vai bez tās

^b dažos gadījumos ar letālu iznākumu

^c dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi

^d kopā ar elpošanas nepietiekamību

^e novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu

^f galvenokārt kājās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņotie pārdozēšanas simptomi ietver neitropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukozītu, sensoro polineuropātiju un izsitumus. Pārdozēšanas paredzamās 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. Jāapsver kalcija folāta/folskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds darbojas kā vairāku mērķu antifolāts, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicinamīda ribonukleotīdformiltransferāzi (GARFT), kas ir galvenie no folāta atkarīgie enzīmi timidīna un purīna nukleotīdu biosintēzei *de novo*.

Pemetrekseds tiek transportēts šūnās gan ar reducētu folāta nesēju, gan ar membrānas folātu saistošo olbaltumu transportsistēmas palīdzību. Šūnā enzīma folipoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir pat vēl spēcīgāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas

atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā mērā normālos audos. Poliglutamācijas metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, kas izraisa ilgstošu zāļu iedarbību ļaundabīgās šūnās.

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

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

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

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība atspoguļo salīdzinājumu starp grupām.

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

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

pēc plaušu funkcijas uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā un pēc plaušu funkcijas pasliktināšanās laika gaitā kontroles grupā.

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, konstatēts vidējais dzīvildzes ilgums 8,3 mēneši ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) n = 238) un 7,9 mēneši ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288). Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšūnu plaušu vēža pēcterapijas histoloģijas ietekme uz kopējo dzīvildzi bija labāka pemetreksedam (salīdzinot ar docetakselu) gadījumos bez izteiktām plakanšūnu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, korigētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), bet bija labāka docetakselam gadījumos ar plakanšūnu vēža histoloģiju (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, korigētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgu atšķirību saistībā ar pemetrekseda drošuma profilu.

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

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

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji (m)	8,3	7,9
▪ 95% TI vidējai vērtībai	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RA	0,99	
▪ 95% TI RA	(0,82 – 1,20)	
▪ “Ne-mazvērtīgāks” p vērtība (RA)	0,226	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji	2,9	2,9
▪ RA (95% TI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji	2,3	2,1
▪ RA (95% TI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Atbildreakcija (n: noteikts atbilstoši atbildreakcijai)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atbildreakcijas rādītājs (%) (95% TI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabila slimība (%)	45,8	46,4

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

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda un cisplatīna lietošana ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja,

ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1.

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

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildreakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: vidējā dzīvildze 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 vispārējais atbildreakcijas rādītājs bija 30,6% (95% TI = 27,3- 33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2% (95% TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei pēc nejaušības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

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

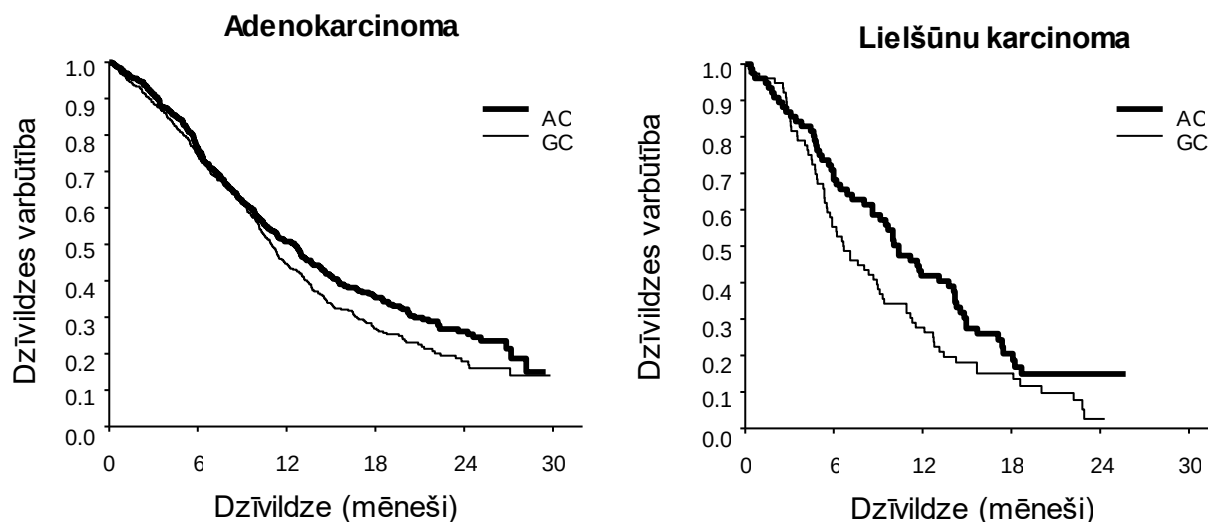
7. tabula. Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi – ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas.

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Vidējā kopējā dzīvildze mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	“Ne- mazvērtīgāks” p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^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 = pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija; n = kopējais populācijas lielums.

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

Kaplana- Meijera diagrammas: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģiju apakšgrupās netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas drošuma profilu.

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

NSŠPV, balstterapija

JMEN

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

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

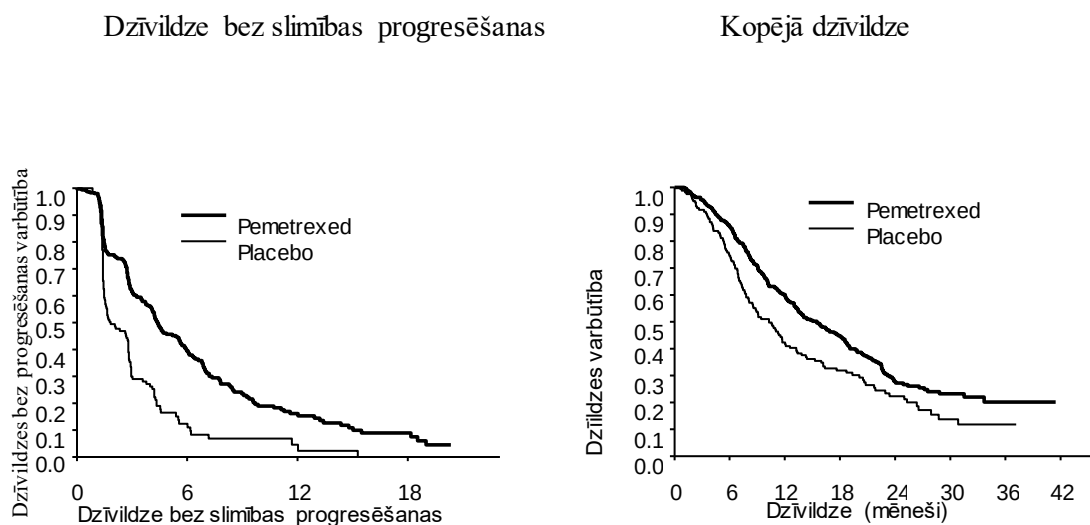
Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ($n = 430$, neatkarīgi novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar

NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (n = 481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

Nav novērotas klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās.

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



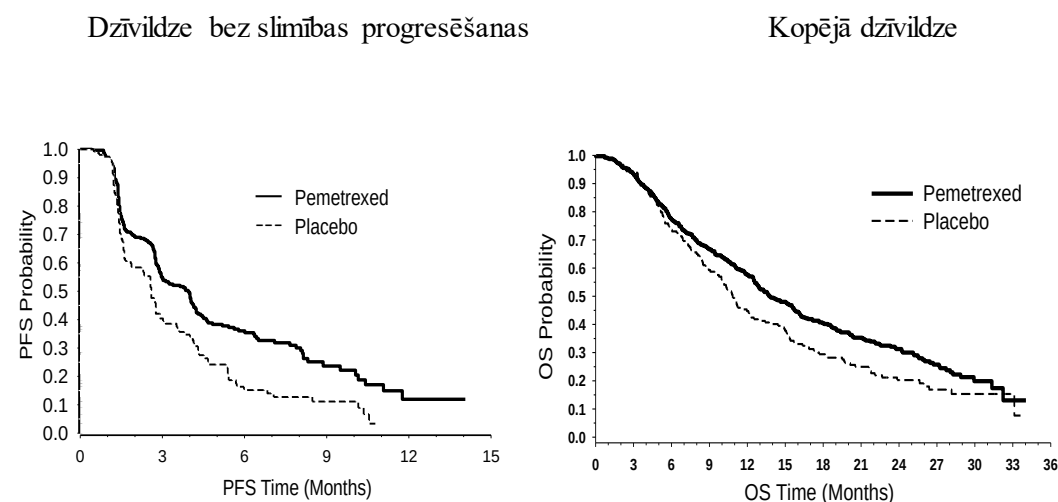
PARAMOUNT

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda balstterapijas plus BSC (n = 359) un placebo plus BSC (n = 180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kuriem nebija vērojama slimības progresēšana pēc četriem pirmās rindas dupleta terapijas, ko veidoja pemetrekseds kombinācijā ar cisplatīnu, ciklēm. No 939 pacientiem, kuri bija saņēmuši indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu, 539 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pemetrekseda balstterapiju vai placebo. No randomizētajiem pacientiem 44,9 % bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, un 51,9 % bija stabila slimības atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu. Balstterapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem ECOG veiktspējas skalas rādītājam vajadzēja būt 0 vai 1. Vidējais laiks no pemetrekseda plus cisplatīna indukcijas terapijas līdz balstterapijas uzsākšanai gan pemetrekseda grupā, gan placebo grupā bija 2,96 mēneši. Randomizētie pacienti saņēma balstterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika vērtēti no randomizācijas brīža pēc pirmās rindas (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti saņēma vidēji 4 pemetrekseda balstterapijas ciklus un 4 placebo ciklus. Pavisam 169 pacienti (47,1 %) saņēma ≥ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus, kas kopumā veido vismaz 10 pemetrekseda terapijas ciklus.

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

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

PARAMOUNT: Kaplana- Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) diagrammas, turpinot pemetrekseda balstterapiju salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (mērījumi veikti no randomizācijas)



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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc viena līdzekļa lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā. Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportviela). Pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un plazmas eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min). Klīrensa atšķirības pacientu vidū ir mērenas 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā

sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika ir vienāda vairākos ārstēšanas ciklos.

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

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

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

Pemetrekseda lietošana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti, kam raksturīga samazināta auglības pakāpe un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus ilgi tika veiktas intravenozas bolus injekcijas, tika konstatēta ietekme uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija audu deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var vājināt vīriešu auglību. Sieviešu auglība nav pētīta.

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēnisko īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābe (E330)
L-metionīns
Monotioglicerīns
Nātrija hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai)
Koncentrēta sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni
30 mēneši.

Atšķaidītais šķīdums

Pemetrekseda infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 72 stundas, uzglabājot no 20°C līdz 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa, liets, caurspīdīga stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un spilgti zilu noņemamu vāciņu, kas satur 4 ml koncentrāta.

1. tipa, liets, caurspīdīga stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un lavandas krāsas noņemamu vāciņu, kas satur 20 ml koncentrāta.

1. tipa, liets, caurspīdīga stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un oranžu noņemamu vāciņu, kas satur 34 ml koncentrāta.

1. tipa, liets, caurspīdīga stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un sarkanu noņemamu vāciņu, kas satur 40 ml koncentrāta.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Pemetrekseda atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Accord flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Atbilstošs pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10_minūšu laikā.
4. Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisījumiem.
5. Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmas zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
6. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1071/004

EU/1/15/1071/005

EU/1/15/1071/006

EU/1/15/1071/007

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons pulvera satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā) (pemetrexed).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 11 mg nātrija.

Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons pulvera satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā) (pemetrexed).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 54 mg nātrija.

Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons pulvera satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā) (pemetrexed).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir apmēram 108 mg nātrija.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gaiši dzeltens vai zaļgani dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pemetrexed Accord kombinācijā ar cisplatīnu

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

Pemetrexed Accord monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Accord deva ir 500 mg/m² KVL, ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā.

Premedikācijas shēma

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

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

Kontrole

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

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

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana nākamā cikla sākumā jāveic, ņemot vērā mazāko asinsšūnu skaitu vai maksimālo nehematoloģisko toksicitāti no iepriekšējā terapijas cikla. Ārstēšanu var atlikt, lai dotu pietiekamu laiku atlabšanai. Pēc atlabšanas pacienti jāārstē atkārtoti, izmantojot 1., 2. un 3. tabulā sniegtās vadlīnijas, kas piemērojamas, ja Pemetrexed Accord tiek lietots kā vienīgais līdzeklis vai kombinācijā ar cisplatīnu.

1. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Accord (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – hematoloģiskā toksicitāte	
Mazākais ANS < 500/mm ³ un mazākais trombocītu skaits ≥ 50 000/mm ³	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50 000/mm ³ neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50 000/mm ³ ar asiņošanu ^a neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Accord, gan cisplatīnam)

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

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

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

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

^b Izņemot neirotoksicitāti.

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

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecākiem cilvēkiem

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

Pediātriskā populācija

Pemetrexed Accord nav paredzēts lietošanai pediatriskā populācijā ļaundabīgas pleiras mezoteliomas un nesīkšņu plaušu vēža gadījumā.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99 m-DPTA seruma klīrensa metodi)

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 45 ml/min, nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Nav pietiekamu datu par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietošanas veids

Pemetrexed Accord jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāveic pirms rīkošanās ar Pemetrexed Accord vai tā lietošanas laikā, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Norādījumus par Pemetrexed Accord 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.

Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

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

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

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

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tostarp par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tostarp dehidratācija, hipertensija vai diabēts anamnēzē. Pēcregistrācijas 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 izvīduma vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. 2. fāzes pemetrekseda pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidrumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādējādi jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāžas veikšana pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

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

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

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

Pemetreksedam var būt ģenētiski bojājoša iedarbība. Seksuāli nobriedušiem vīriešiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tam. Ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves. Tā kā pemetrekseda terapija var izraisīt neatgriezenisku neauglību, vīriešiem pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas uzglabāšanu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā ar pemetreksedu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķidruma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur 108 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 5,4% 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 tubulārās sekrēcijas ceļā un mazākā mērā glomerulārās filtrācijas ceļā. Lietošana vienlaicīgi ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, cilpaš diurētiskiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var aizkavēt pemetrekseda klīrensu. Šī kombinācija jālieto ar piesardzību. Ja nepieciešams, stingri jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietojot pemetreksedu vienlaicīgi ar OAT3 (organisko anjonu transportvieas 3) inhibitoriem (piemēram, probenecīdu, penicilīnu, protonu sūkņa inhibitoriem (PSI)), aizkavējas pemetrekseda klīrenss. Jāievēro piesardzība, kad šīs zāles tiek kombinētas ar pemetreksedu.

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

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

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

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

Mijiedarbība, kas bieži sastopama, lietojot visus citotoksiskos līdzekļus

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

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

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama ar dzīvu novājinātu mikroorganismu vakcīnām (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Risks palielinās pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Izmantojiet inaktivētās vakcīnas, ja tādas ir (poliomielīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pemetreksdam iespējama ģenētiski bojājoša iedarbība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksdu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Dzimumbriedumu sasniegušiem vīriešiem ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl līdz 3 mēnešiem pēc tam.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās mātes pienā cilvēkam, un nevar noliegt nelabvēlīgas ietekmes iespēju uz ar krūti barotu zīdaiņi. Pemetreksda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pemetrexed neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots, ka pemetrekseds var izraisīt nogurumu. Tādēļ pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja šis traucējums rodas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Izmantota šāda biežuma klasifikācija: ļoti bieži: $\geq 1/10$; bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$;

reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Infekcija ^a Faringīts	Sepse ^b			Dermo-hipodermīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Leikopēnija Samazināta hemoglobīna koncentrācija	Febrila neitropēnija Samazināts trombocītu skaits	Pancitopēnija	Autoimūna hemolītiska anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas traucējumi Perifēriska motorā neiropātija Perifēriska sensorā neiropātija Reibonis	Cerebrovaskulārs notikums Išēmisks insults Intrakraniāla asiņošana			
Acu bojājumi		Konjunktivīts Acs sausums Pastiprināta asarošana <i>Keratoconjunctivitis sicca</i> Plakstiņu tūska Acs virsmas slimība				
Sirds funkcijas traucējumi ^c		Sirds mazspēja Aritmija	Stenokardija Miokarda infarkts Koronāro artēriju slimība Supraventrikulārā aritmija			

Asinsvadu sistēmas traucējumi			Perifēriska išēmija ^c			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonīts ^{b, d}			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts Anoreksija Vemšana Caureja Slikta dūša	Dispepsija Aizcietējums Sāpes vēderā	Taisnās zarnas asiņošana Asiņošana kuņģa-zarnu traktā Zarnu perforācija Ezofagīts Kolīts ^e			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		Hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Ādas lobīšanās	Hiperpigmentācija Nieze <i>Erythema multiforme</i> Alopēcija Nātrene		Eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b Toksiska epidermas nekrolīze ^b Pemfigoīds Bullozs dermatīts Iegūta bulloza epidermolīze Eritematoza tūska ^f Pseudocelulīts Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs ^e	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Ģlotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamitransferāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

^a ar neitropēniju vai bez tās

^b dažos gadījumos ar letālu iznākumu

^c dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi

^d kopā ar elpošanas nepietiekamību

^e novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu

^f galvenokārt kājās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņotie pārdozēšanas simptomi ietver neitropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukozītu, sensoro polineuropātiju un izsitumus. Pārdozēšanas paredzamās 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. Jāapsver kalcija folāta/folskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

In vitro pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds darbojas kā vairāku mērķu antifolāts, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un glicinamīda ribonukleotīdformiltransferāzi (GARFT), kas ir galvenie no folāta atkarīgie enzīmi timidīna un purīna nukleotīdu biosintēzei *de novo*.

Pemetrekseds tiek transportēts šūnās gan ar reducētu folāta nesēju, gan ar membrānas folātu saistošo olbaltumu transportsistēmas palīdzību. Šūnā enzīma folipoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir pat vēl spēcīgāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas

atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā mērā normālos audos. Poliglutamācijas metabolītiem ir palielināts intracellulārais pusperiods, kas izraisa ilgstošu zāļu iedarbību ļaundabīgās šūnās.

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

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

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

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība atspoguļo salīdzinājumu starp grupām.

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

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

pēc plaušu funkcijas uzlabošanās pemetrekseda/cisplatīna grupā un pēc plaušu funkcijas pasliktināšanās laika gaitā kontroles grupā.

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējas ķīmijterapijas, konstatēts vidējais dzīvildzes ilgums 8,3 mēneši ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) n = 238) un 7,9 mēneši ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288). Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšūnu plaušu vēža pēcterapijas histoloģijas ietekme uz kopējo dzīvildzi bija labāka pemetreksedam (salīdzinot ar docetakselu) gadījumos bez izteiktām plakanšūnu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, korigētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), bet bija labāka docetakselam gadījumos ar plakanšūnu vēža histoloģiju (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, korigētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgu atšķirību saistībā ar pemetrekseda drošuma profilu.

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

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

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji (m)	8,3	7,9
▪ 95% TI vidējai vērtībai	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RA	0,99	
▪ 95% TI RA	(0,82 – 1,20)	
▪ “Ne-mazvērtīgāks” p vērtība (RA)	0,226	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji	2,9	2,9
▪ RA (95% TI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Vidēji	2,3	2,1
▪ RA (95% TI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Atbildreakcija (n: noteikts atbilstoši atbildreakcijai)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Atbildreakcijas rādītājs (%) (95% TI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabila slimība (%)	45,8	46,4

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

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda un cisplatīna lietošana ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja,

ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1.

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

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildreakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: vidējā dzīvildze 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 vispārējais atbildreakcijas rādītājs bija 30,6% (95% TI = 27,3- 33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2% (95% TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei pēc nejaušības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

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

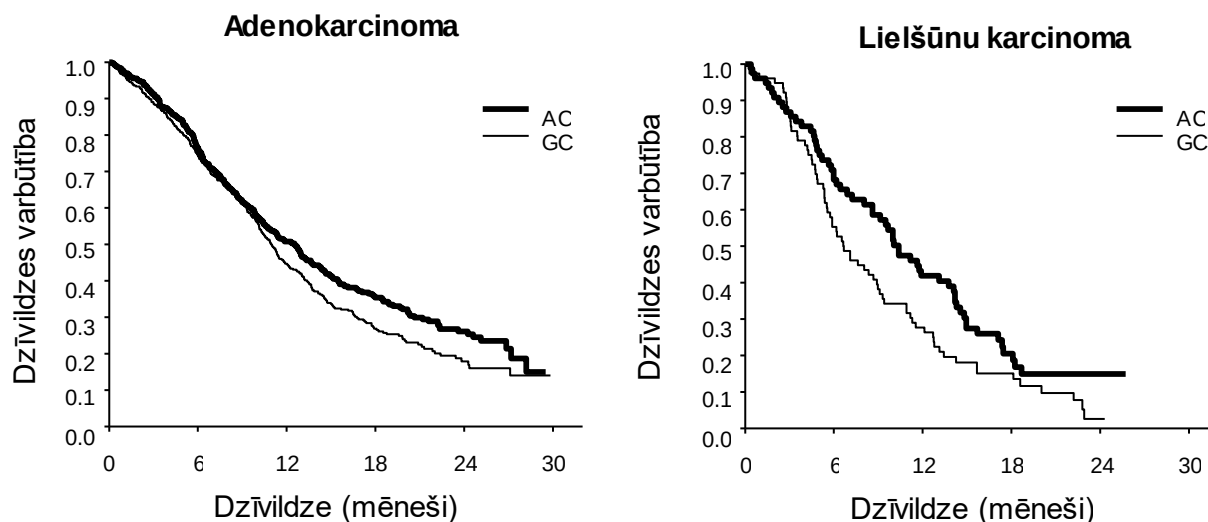
7. tabula. Pemetrekseda + cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi – ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas.

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Vidējā kopējā dzīvildze mēnešos (95% TI)				Koriģētā riskā attiecība (RA) (95% TI)	“Ne- mazvērtīgāks” p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^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 = pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija; n = kopējais populācijas lielums.

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

Kaplana- Meijera diagrammas : kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Histoloģiju apakšgrupās netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz pemetrekseda un cisplatīna kombinācijas drošuma profilu.

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

NSŠPV, balstterapija

JMEN

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

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

Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ($n = 430$, neatkarīgi novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar

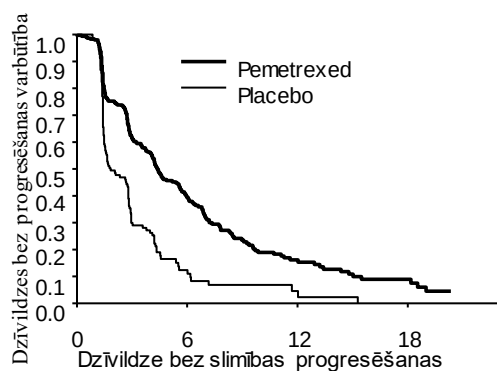
NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (n = 481) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

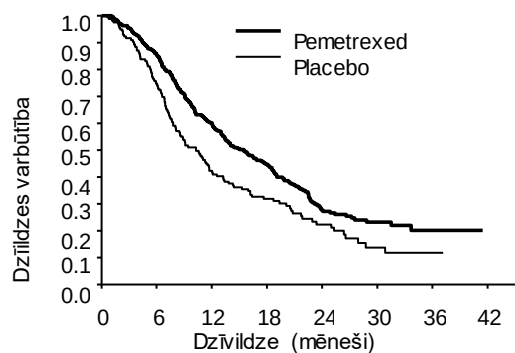
Nav novērotas klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās.

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

Dzīvildze bez slimības progresēšanas



Kopējā dzīvildze



PARAMOUNT

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda balstterapijas plus BSC (n = 359) un placebo plus BSC (n = 180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija) NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas, kuriem nebija vērojama slimības progresēšana pēc četriem pirmās rindas dupleta terapijas, ko veidoja pemetrekseds kombinācijā ar cisplatīnu, cikliem. No 939 pacientiem, kuri bija saņēmuši indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu, 539 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pemetrekseda balstterapiju vai placebo. No randomizētajiem pacientiem 44,9 % bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, un 51,9 % bija stabilas slimības atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar pemetreksedu plus cisplatīnu. Balstterapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem ECOG veikspējas skalas rādītājam vajadzēja būt 0 vai 1. Vidējais laiks no pemetrekseda plus cisplatīna indukcijas terapijas līdz balstterapijas uzsākšanai gan pemetrekseda grupā, gan placebo grupā bija 2,96 mēneši. Randomizētie pacienti saņēma balstterapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika vērtēti no randomizācijas brīža pēc pirmās rindas (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti saņēma vidēji 4 pemetrekseda balstterapijas ciklus un 4 placebo ciklus. Pavisam 169 pacienti (47,1 %) saņēma ≥ 6 pemetrekseda balstterapijas ciklus, kas kopumā veido vismaz 10 pemetrekseda terapijas ciklus.

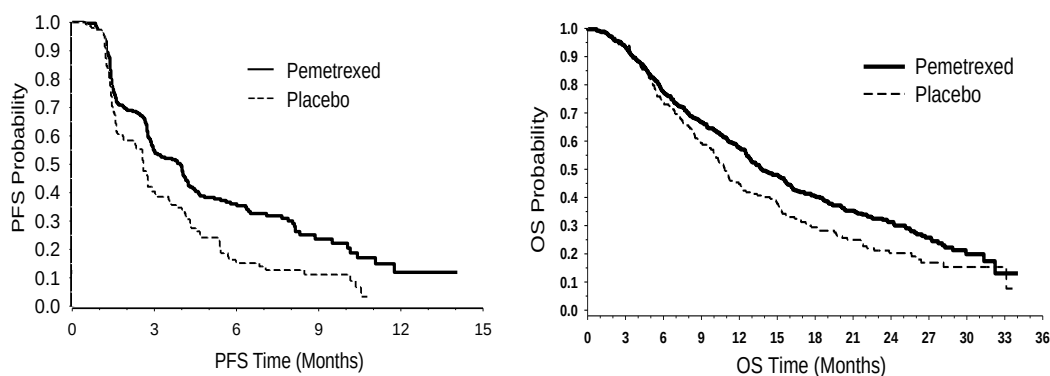
Šajā pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs un pierādīts statistiski ticams PFS rādītāju uzlabojums pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi pārskatīta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (riska koeficients = 0,64, 95 % TI = 0,51–0,81,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

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

PARAMOUNT: Kaplana- Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) diagrammas, turpinot pemetrekseda balstterapiju salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (mērījumi veikti no randomizācijas)

Dzīvildze bez slimības progresēšanas

Kopējā dzīvildze



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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc viena līdzekļa lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā. Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportviela). Pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrens ir 91,8 ml/min un plazmas eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrens 90 ml/min). Klīrensa atšķirības pacientu vidū ir mērenas 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika ir vienāda vairākos ārstēšanas ciklos.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Pemetrekseda lietošana peļu tēviņiem izraisīja reproduktīvu toksicitāti, kam raksturīga samazināta auglības pakāpe un sēklinieku atrofija. Pētījumā ar dzinējsuņiem, kuriem 9 mēnešus ilgi tika veiktas intravenozas bolus injekcijas, tika konstatēta ietekme uz sēkliniekiem (sēklinieku epitēlija audu deģenerācija/nekroze). Tas liecina, ka pemetrekseds var vājināt vīriešu auglību. Sieviešu auglība nav pētīta.

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēnisko īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni
3 gadi.

Izšķīdinātie un infūziju šķīdumi

Pemetrekseda izšķīdināto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā, ja izšķīdināšana/atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. tipa stikla flakonā ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni un violetu noņemamu vāciņu ir 100 mg pemetrekseda.
Iepakojumā ir 1 flakons.

Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. tipa stikla flakonā ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni un spilgti zilu noņemamu vāciņu ir 500 mg pemetrekseda.
Iepakojumā ir 1 flakons.

Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. tipa stikla flakonā ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni un spilgti zilu noņemamu vāciņu ir 1000 mg pemetrekseda.
Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Pemetrekseda pagatavošanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Accord flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu 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.

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.

Izšķīdiniet 1000 mg flakonu saturu 40 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.

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

4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma 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 ievadišanas sistēmām un i.v. infūzijas maisījumiem.
6. Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmas zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadišanas laikā

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18. janvāris. 2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 9. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polija

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spānija*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grieķija

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

*Šī sērijas izlaides vieta ir piemērojama tikai Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III. PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pemetrexed

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

Viens ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 25 mg pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābe, L-metionīns, monotioglicerīns, nātrija hidroksīds, koncentrēta sāļsskābe, ūdens injekcijām. **Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā).**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

1 flakons

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai lietošanai pēc 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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN
NN

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

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterils koncentrāts

pemetrexed

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterils koncentrāts
pemetrexed

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

Viens ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 25 mg pemetrekseda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābe, L-metionīns, monotioglicerīns, nātrija hidroksīds, koncentrēta sālskābe, ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc 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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

Viens flakons satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc pagatavošanas (skatīt lietošanas instrukciju) katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, 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 pagatavošanas 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
IV lietošanai

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

Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

Viens flakons satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc pagatavošanas (skatīt lietošanas instrukciju) katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, 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 pagatavošanas 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**

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

2. AKTĪVĀS VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS****5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

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**

Accord

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

Viens flakons satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc pagatavošanas (skatīt lietošanas instrukciju) katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, 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 pagatavošanas 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

2. AKTĪVĀS VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS****5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Accord

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1071/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pemetrexed Accord 25 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

pemetrexed

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Pemetrexed Accord un kādam nolūkam tās lieto

Pemetrexed Accord ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Accord lietošanas

Nelietojiet Pemetrexed Accord šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu.

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

Pirms katras infūzijas Jums paņems asins paraugus, lai novērtētu, vai Jums ir pietiekama nieru un aknu darbība un lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu, lai saņemtu Pemetrexed Accord.

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

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

Ja nesen esat vakcinēts, lūdzu, pasakiet to ārstam, jo, lietojot Pemetrexed Accord, 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 Pemetrexed Accord lietošanas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem, jo nav pieredzes par to lietošanu 18 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Pemetrexed Accord

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp zāles, ko pārdod bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Ņemot vērā Jums plānoto Pemetrexed Accord 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, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

Informējiet ārstu, ja lietojat zāles, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem (omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu vai rabeprazolu) un lieto grēmu un skābes atvilkļa ārstēšanai.

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

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jāizvairās no Pemetrexed Accord lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Accord lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Accord un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošanas ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pasakiet to ārstam.

Ārstēšanas ar Pemetrexed Accord laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Accord lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Accord terapijas laikā un vēl 3 mēnešus pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija. Ja vēlaties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc zāļu saņemšanas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pemetrexed Accord var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Pirms ārstēšanas sākšanas lūdziet padomu ārstam par spermas uzglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pemetrexed Accord Jums var izraisīt nogurumu. Esiet uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismu(s).

Pemetrexed Accord satur nātriju

Šo zāļu maksimālā dienas deva satur 304 mg nātrija.

Tas ir līdzvērtīgi 15,2% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešams Pemetrexed Accord katru dienu ilgāku laiku, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema satura sāls diētu.

3. Kā lietot Pemetrexed Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Pemetrexed Accord deva ir 500 miligrami uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru. Jums izmērīs auguma garumu un Jūs nosvērs, lai aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu. Ārsts izmantos šo ķermeņa virsmas laukumu, lai aprēķinātu Jums pareizo devu. Šo devu var pielāgot vai ārstēšanu var atlikt atkarībā no Jūsu asins šūnu skaita un Jūsu vispārējā stāvokļa.

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

Pemetrexed Accord lietošana kombinācijā ar cisplatīnu:

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Papildus zāles:

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

Vitamīnu papildterapija: Pemetrexed Accord lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1000 mikrogramus), kas Jums būs jālieto reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms pirmās Pemetrexed Accord devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc pēdējās Pemetrexed Accord devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Accord lietošanas un pēc tam aptuveni reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Accord 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 ārstu, ja pamanāt kādu no šīm reakcijām:

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

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

Lietojot Pemetrexed Accord, iespējamās citas blakusparādības ir:

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija).

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē.

Ēstgribas zudums.

Vemšana.

Caureja.

Slikta dūša.

Ādas izsitumi.

Ādas lobīšanās.

Asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem.

Nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Asins infekcija.

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

Mazs trombocītu skaits.

Alerģiska reakcija.

Ķermeņa šķidrumu zudums.

Garšas sajūtas pārmaiņas.

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

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

Reibonis.

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

Acu sausums.

Acu asarošana.

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

Plakstiņu pietūkums.

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

Sirds mazspēja (stāvoklis, kas ietekmē sirds muskuļu sūknēšanas spēku).

Nevienmērīgs sirds ritms.

Gremošanas traucējumi.

Aizcietējums.

Sāpes vēderā.

Aknas: paaugstināts aknās radušos vielu līmenis asinīs.

Pastiprināta ādas pigmentācija.

Niezoša āda.

Izsitumi uz ķermeņa – katrs plankums atgādina bulla aci.

Matu izkrišana.

Nātrene.

Nieru darbības apstāšanās.

Nieru darbības pasliktināšanās.

Drudzis.

Sāpes.

Pārmērīgi liels šķidruma daudzums ķermeņa audos, kas izraisa pietūkumu.

Sāpes krūtīs.

Gremošanas sistēmas gļotādu iekaisums un čūlošanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.

Insults.

Insulta veids, kad ir aizsprostota artērija, pa kuru asinis tiek nogādātas uz galvas smadzenēm.

Asiņošana galvaskausa iekšienē.

Stenokardija (sirds apasiņošanas samazināšanās izraisītas sāpes krūtīs).

Miokarda infarkts.

Koronāro artēriju sašaurināšanās vai aizsprostošanās.

Paātrināta sirdsdarbība.

Nepietiekama ekstremitāšu apasiņošana.

Vienas plaušu artērijas aizsprostošanās.

Plaušu gļotādas iekaisums un čūlošanās kopā ar elpošanas traucējumiem.

Koši sarkanu asiņu izdalīšanās no anālās atveres.

Asiņošana kuņģa-zarnu traktā.

Zarnu plīsums.

Barības vada gļotādas iekaisums.

Resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var būt kopā ar zarnu vai rektālu asiņošanu (novērota tikai pēc šo zāļu lietošanas kombinācijā ar cisplatīnu).

Barības vada gļotādas virsmas iekaisums, tūska, eritēma un erozija, ko izraisījusi staru terapija.

Plaušu iekaisums, ko izraisījusi staru terapija.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Sarkano asins šūnu sabrukšana.

Anafilaktiskais šoks (smaga alerģiska reakcija).

Aknu iekaisums.

Ādas apsārtums.

Ādas izsitumi, kas izveidojas visā iepriekš apstarotajā vietā.

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

Ādas un mīksto audu infekcijas.

Stīvensa-Džonsona sindroms (smagas ādas un gļotādu reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai).

Toksiska epidermas nekrolīze (smagas ādas reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai).

Autoimūni traucējumi, kas izraisa ādas izsitumus un lobīšanos uz kājām, rokām un vēdera.

Ādas iekaisums, kam raksturīgi ar šķidrumu pildīti pūšļi.

Ādas trauslums, tūzns un erozijas, kā arī rētu veidošanās.

Apsārtums, sāpes un pietūkums, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs.

Ādas un zemādas taukaudu iekaisums (pseidocelulīts).

Ādas iekaisums (dermatīts).

Iekaisusi, niezoša, sarkana, plaisājoša un raupja āda.

Intensīvi niezoši plankumi.

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Diabēta forma, ko galvenokārt izraisa nieru patoloģija.

Nieru darbības traucējumi, kas ietver nieru kanāliņus veidojošo epitēlijšūnu bojāeju.

Jums var rasties daži 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pemetrexed Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Infūziju šķīdums: zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ir pagatavotas atbilstoši norādījumiem, pemetrekseda infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 72 stundām uzglabājot istabas temperatūrā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas bojājuma pazīmes.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Accord satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds. Viens ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 25 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 100 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 500 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 34 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 850 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur pemetrekseda nātrija hemipentahidrātu, kas ir līdzvērtīgs 1000 mg pemetrekseda.

Pārējās sastāvdaļas ir citronskābe, L-metionīns, monotioglicerīns, nātrija hidroksīds, koncentrēta sāļsskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Pemetrexed Accord satur nātriju”).

Pemetrexed Accord ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Accord ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai stikla flakonā. Tas ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Katrā Pemetrexed Accord iepakojumā ir viens flakons, kas satur 4 ml, 20 ml, 34 ml vai 40 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polija

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spānija

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grieķija

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un iznīcināšanu

1. Pemetrekseda pagatavošanas laikā ievadišanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Accord flakonu skaitu. Katrā flakonā ir vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Atbilstošs pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
4. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadišanas sistēmām un infūzijas maisījumiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, arī Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.
5. Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmas zāles nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
6. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai atlikušie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Pemetrekseda infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 72 stundas, uzglabājot no 20°C līdz 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Piesardzības pasākumi sagatavošanas un ievadišanas laikā

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pemetrexed Accord 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexed Accord 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Pemetrexed Accord 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

pemetrexed

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

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Pemetrexed Accord un kādam nolūkam tās lieto

Pemetrexed Accord ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Accord lietošanas

Nelietojiet Pemetrexed Accord šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu.

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

Pirms katras infūzijas Jums paņems asins paraugus, lai novērtētu, vai Jums ir pietiekama nieru un aknu darbība un lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu, lai saņemtu Pemetrexed Accord. Ārsts var izlemt mainīt devu vai atlikt ārstēšanu atkarībā no Jūsu vispārējā stāvokļa un, ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Ja Jūs saņemat arī cisplatīnu, ārsts pārliecināsies, vai Jūs esat pietiekami hidratēts un saņemat atbilstošu ārstēšanu, lai pirms un pēc cisplatīna saņemšanas novērstu vemšanu.

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

Ja nesen esat vakcinēts, lūdzu, pasakiet to ārstam, jo, lietojot Pemetrexed Accord, 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 Pemetrexed Accord lietošanas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem, jo nav pieredzes par to lietošanu 18 gadu vecumu nerasniegušiem bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Pemetrexed Accord

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp zāles, ko pārdod bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Ņemot vērā Jums plānoto Pemetrexed Accord 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, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

Informējiet ārstu, ja lietojat zāles, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem (omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu vai rabeprazolu) un lieto grēmu un skābes atvīlņa ārstēšanai.

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

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jāizvairās no Pemetrexed Accord lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Accord lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Accord un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošanas ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pasakiet to ārstam.

Ārstēšanas ar Pemetrexed Accord laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Accord lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Accord terapijas laikā un vēl 3 mēnešus pēc tās jāizmanto efektīva kontracepcija. Ja vēlaties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc zāļu saņemšanas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pemetrexed Accord var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Pirms ārstēšanas sākšanas lūdziet padomu ārstam par spermas uzglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pemetrexed Accord Jums var izraisīt nogurumu. Esiet uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismu(s).

Pemetrexed Accord satur nātriju

Pemetrexed Accord 100 mg satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, -būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

Pemetrexed Accord 500 mg satur 54 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 2,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. apmēram 54 mg nātrija katrā flakonā.

Pemetrexed Accord 1000 mg satur 108 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 5,4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Pemetrexed Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

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

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

Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord infūzija. Cisplatīna infūzija ilgs aptuveni 2 stundas.

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Papildus zāles:

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

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

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- drudzis vai infekcija (attiecīgi bieži vai ļoti bieži): ja Jums ir temperatūra 38°C vai lielāka, svīšana vai infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepsē) var būt smaga un izraisīt nāvi;

- ja Jūs sajūtat sāpes krūtīs (bieži) vai Jums ir ātra sirdsdarbība (retāk);
- ja Jums ir sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā (ļoti bieži);
- alerģiska reakcija: ja Jums rodas izsitumi uz ādas (ļoti bieži)/dedzināšanas vai durstīšanas sajūta (bieži) vai drudzis (bieži). Retos gadījumos ādas reakcijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums ir smagi izsitumi, nieze vai bullas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- ja Jums rodas nogurums, ģībšanas sajūta, viegls elpas trūkums vai ja Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt mazāk hemoglobīna nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži);
- ja Jums rodas asiņošana no smaganām, deguna vai mutes, vai asiņošana, kas neapstājas, sārts vai rozīgs urīns, negaidīts asinsizplūdums (jo Jums var būt mazāk trombocītu nekā normā, kas ir novērojams bieži);
- ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums, stipras sāpes krūtīs vai klepus ar asiņainām krēpām (retāk) (tas var liecināt par trombu plaušu asinsvados).

Lietojot Pemetrexed Accord, iespējamās citas blakusparādības ir:

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija).

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē.

Ēstgribas zudums.

Vemšana.

Caureja.

Slikta dūša.

Ādas izsitumi.

Ādas lobīšanās.

Asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem.

Nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Asins infekcija.

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

Mazs trombocītu skaits.

Alerģiska reakcija.

Ķermeņa šķidrumu zudums.

Garšas sajūtas pārmaiņas.

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

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

Reibonis.

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

Acu sausums.

Acu asarošana.

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

Plakstiņu pietūkums.

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

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

Nevienmērīgs sirds ritms.

Gremošanas traucējumi.

Aizcietējums.

Sāpes vēderā.

Aknas: paaugstināts aknās radušos vielu līmenis asinīs.

Pastiprināta ādas pigmentācija.

Niezoša āda.

Izsitumi uz ķermeņa – katrs plankums atgādina bulla aci.

Matu izkrišana.
Nātrene.
Nieru darbības apstāšanās.
Nieru darbības pasliktināšanās.
Drudzis.
Sāpes.
Pārmērīgi liels šķidruma daudzums ķermeņa audos, kas izraisa pietūkumu.
Sāpes krūtīs.
Gremošanas sistēmas gļotādu iekaisums un čūlošanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

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

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

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

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

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

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

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

Jums var rasties daži 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pemetrexed Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc “EXP” un „Der. līdz”.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pagatavotie un infūziju šķīdumi: zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ir pagatavotas atbilstoši norādījumiem, pemetrekseda pagatavoto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 24 stundām uzglabājot ledusskapī.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas bojājuma pazīmes.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Accord satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds.

Pemetrexed Accord 100 mg: viens flakons pulvera satur 100 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

Pemetrexed Accord 500 mg: viens flakons pulvera satur 500 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

Pemetrexed Accord 1000 mg: viens flakons pulvera satur 1000 miligramu pemetrekseda (pemetrekseda nātrija hemipentahidrāta veidā).

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

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu, “Pemetrexed Accord satur nātriju”).

Pemetrexed Accord ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Accord ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai stikla flakonā. Tas ir balts līdz gaiši dzeltens vai zaļgandzeltens liofilizēts pulveris.

Katrā Pemetrexed Accord iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polija

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Griekija

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un iznīcināšanu

1. Pemetrekseda pagatavošanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadišanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Accord flakonu skaitu. Katrā flakonā ir vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:
izšķīdiniet 100 mg flakona saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

Pemetrexed Accord 500 mg:

izšķīdiniet 500 mg flakona saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

Pemetrexed Accord 1000 mg:

izšķīdiniet 1000 mg flakona saturu 40 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem, iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

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

4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
5. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un infūzijas maisījumiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, arī Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.
6. Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmas zāles nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai atlikušie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Uzglabāšana

Pemetrekseda izšķīdināto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā, ja izšķīdināšana/atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Piesardzības pasākumi sagatavošanas un ievadīšanas laikā

Tāpat kā lietojot citus iespējami toksiskus pretvēža līdzekļus, sagatavojot pemetrekseda infūziju šķīdumus, jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus. Ja pemetrekseda šķīdums nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties un rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja pemetrekseda šķīdumi nonāk saskarē ar gļotādu, rūpīgi noskalojiet to ar ūdeni. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā specifiska antidota nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja par nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta 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 PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā par pemetrekseda farmakokinētiku pieejamos datus, to, ka *in vitro* pētījumos konstatēts, ka organisko anjonu transportviela-3 (OAT3) aktīvi sekretē pemetreksedu, kā arī protonu sūkņa inhibitoru IC50 īpašības, *PRAC* uzskata, ka protonu sūkņa inhibitoru un pemetrekseda mijiedarbība ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi pemetreksedu saturošu zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.