

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pulvera flakonā ir 100 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc pagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) katrā flakonā ir 25 mg/ml pemetrekseda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris vai cieta viela.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi indicēts kā monoterapija lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšņu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas uzturošai terapijai pacientiem, kuru slimība nav progresējusi uzreiz pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pemetrexed Fresenius Kabi ir indicēts kā monoterapija otrās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšņu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pemetrexed Fresenius Kabi drīkst lietot tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pabeigšanas 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 6.2. apakšpunktā un cisplatīna zāļu aprakstā).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi 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 mikrogramu) katru dienu. 7 dienu laikā pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas pacientam jālieto vismaz 5 folskābes devas un tās lietošana jāturpina 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 vienu reizi 3 ciklu laikā pēc tam. Turpmākas B₁₂ vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacientiem, kuri saņem pemetreksedu, pirms katras devas lietošanas jākontrolē pilna asins aina, tajā skaitā leikocitārā formula un trombocītu skaits. 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 leikocītu 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), aspartātaamīnotransferāzes (AsAT) un alanīnamīnotransferāzes (AlAT) līmenim jābūt ≤ 3 reizes virs normas augšējās robežas. Ja audzējs ir lokalizēts arī aknas, pieņemamais sārmainās fosfatāzes, AsAT un AlAT līmenis ir ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas.

Devas pielāgošana

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

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

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

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

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

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

(Standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99m-DPTA seruma klīrensa metodi): pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 45 ml/min nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda

lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietošanas veids

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst ievadīt pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo 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).

Pēc premedikācijas ar folskābi un B₁₂ vitamīnu ziņots par mazāku toksicitāti un 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju, sastopamības samazināšanos. 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 nav saņēmuši premedikāciju ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām. Premedikācija ar deksametazonu (vai līdzvērtīgām zālēm) var samazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 45 – 79 ml/min) jāizvairās no tādu nesteroido 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 monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā dehidratācija, hipertensija vai cukura diabēts anamnēzē. Pēcreģistrācijas periodā, lietojot pemetreksedu monoterapijā 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, hipernatriēmija).

Šķidruma trešajā telpā, piemēram, izsvīduma pleirā vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota.

Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidruma tilpumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādēļ ir jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāža pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda gastrointestinālās 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 ziņots par smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem, tajā skaitā miokarda infarktu, un cerebrovaskulāriem traucējumiem. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulārā riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskos defektus. Dzimumbriedumu sasniegušajiem 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 uzsākšanas 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).

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

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

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 piesardzīgi. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietojot pemetreksedu vienlaikus 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.

Pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 80 ml/min) nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lielu devu lietošana (NPL, piemēram, ibuprofēna > 1600 mg dienā) un acetilsalicilskābes 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).

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

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

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

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

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

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Risks paaugstinās 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

Pemetreksedam iespējama ģenētiski bojājoša iedarbība. Sievietēm reproduktīvajā 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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

		slimība				
Sirds funkcijas traucējumi ^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 ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransfe rāzes 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 pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zīņotie pārdozēšanas simptomi ietver neitropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukozītu, sensoro polineiropātiju un izsitumus. Pārdozēšanas paredzamās komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju. Turklāt var novērot infekciju ar drudzi vai bez tā, caureju un/vai mukozītu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti jākontrolē, veicot asins analīzi, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija. Jāapsver kalcija folāta/folīnskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Pemetrekseds ir daudzņēmķu pretvēža antifolātu līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folātiem atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

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

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņem pilnu papildterapiju	
Efektivitātes rādītājs	Pemetrekseds/Cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds/Cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)

Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši), (95% TI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank testa p vērtība ^a	0,020		0,051	
Laika līdz audzēja progresēšanai mediāna (mēneši), (95% TI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank testa p vērtība ^a	0,001		0,008	
Laiks līdz terapijas neveiksmei (mēneši), (95% TI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank testa p vērtība ^a	0.001		0.001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs ^b (95% TI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fišera testa p vērtība ^a	<0,001		<0,001	

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība attiecas uz salīdzinājumu starp grupām.

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

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

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējas ķīmijterapijas, ir konstatēts, ka ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) n = 238) dzīvildzes mediāna bija 8,3 mēneši, bet ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288) dzīvildzes mediāna bija 7,9 mēneši. Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšūnu plaušu vēža histoloģijas ietekmes terapeitisko efektu saistībā ar kopējo dzīvildzi analīze liecināja par pemetrekseda pārākumu salīdzinājumā ar docetakselu, izņemot gadījumus ar izteiktām plakanšūnu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, korigētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), un par docetaksela pārākumu plakanšūnu karcinomas histoloģijas gadījumos (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, korigētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības.

Viena atsevišķa, randomizēta, 3. fāzes, kontrolēta pētījuma ierobežotie klīniskie dati liecina, ka

pemetrekseda efektivitāte (kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas) ir līdzīga gan pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar docetakselu (n=41), gan pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma docetakselu (n=540).

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

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

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

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

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95% TI = 0,94-1,15), un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs bija 30,6% (95% TI = 27,3- 33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2% (95% TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei nejaušināti 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 tabulu zemāk).

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

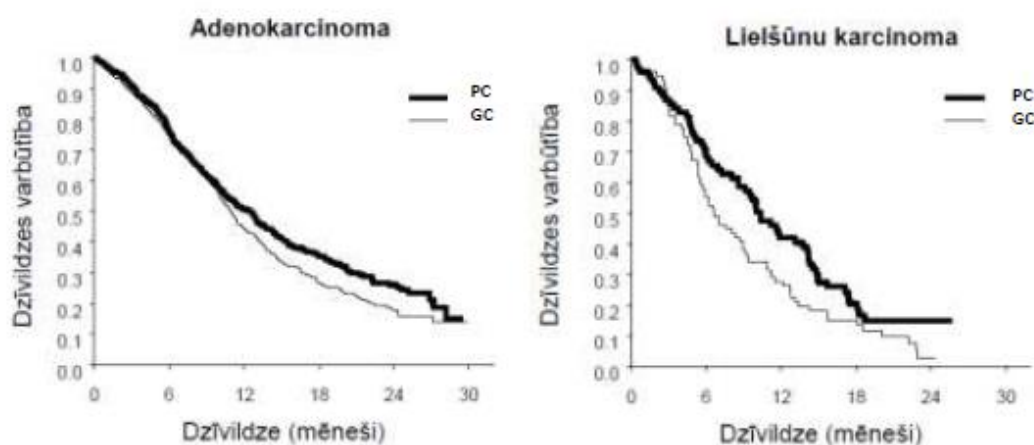
apakšgrupas.

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	Līdzvērtības p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 –	N=862	10,3 (9,6 –	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 –	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 –	N=106	9,2 (8,1 –	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plakanšūnu (N=473)	9,4 (8,4 –	N=244	10,8 (9,5 –	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Kaplaņa Meiera līknes: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Saīsinājumi: PC = pemetrekseds + cisplatīns; GC = Gemcitabīns + cisplatīns.

Histoloģiju apakšgrupās nebija 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, uzturošā terapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta uzturošā terapijas ar pemetreksedu un labākās atbalstošās 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 uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 uzturošās terapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. Kopā 213 pacienti (48,3%) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas cikliem un kopā 103 pacienti (23,4%) pabeidza ≥ 10 pemetrekseda cikliem.

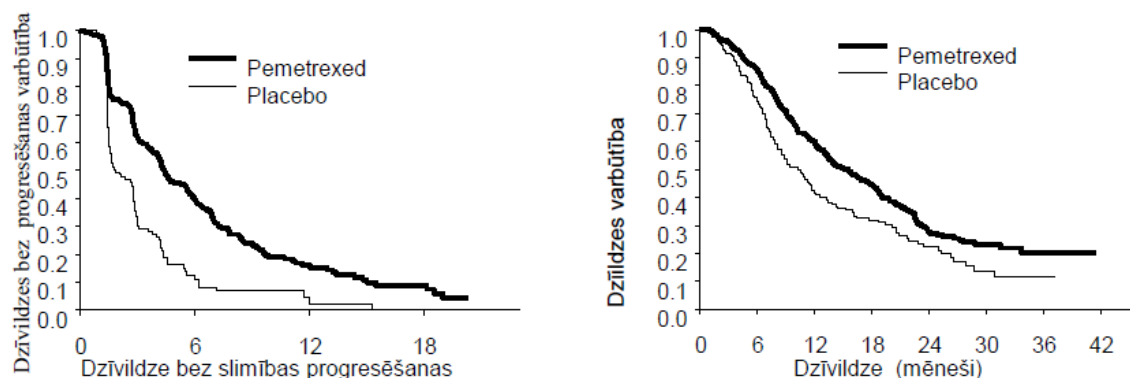
Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*; dzīvildze bez slimības progresēšanas) uzlabošanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 581, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāni attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (riska attiecība = 0,60, 95% TI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku PFS novērtējuma rezultātus. Kopējās populācijas (n = 663) kopējās dzīvildzes mediāna bija 13,4 mēneši pemetrekseda grupā un 10,6 mēneši placebo grupā, 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) PFS mediāna bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Kopējās dzīvildzes mediāna 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, kopējās dzīvildzes mediāna 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.

Klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās nenovēroja.

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



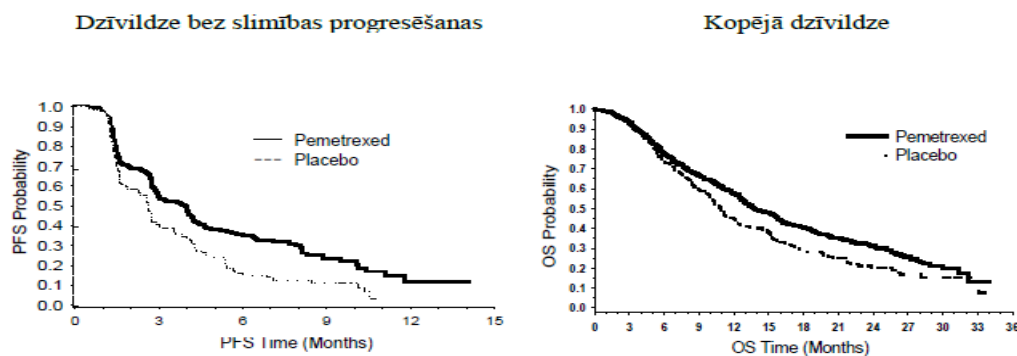
PARAMOUNT

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

Pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs un pierādīta statistiski ticama PFS rādītāju uzlabošanās pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (riska attiecība = 0,64, 95 % TI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieka veiktā PFS vērtējuma atrades. Randomizētajiem pacientiem, nosakot no pemetrekseda un pirmās izvēles cisplatīna indukcijas terapijas sākuma, pētnieka noteiktās PFS mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,59; 95 % TI = 0,47–0,74).

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (mediāna 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, 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, atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju, ECOG PS, smēķēšanas, dzimuma, histoloģijas 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 sāktas pirmās izvēles indukcijas terapija ar pemetreksedu un cisplatīnu, pacientu kopējās dzīvildzes mediāna 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: Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) Kaplana Meiera līknes, turpinot pemetrekseda uzturošo terapiju salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar NSSPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (mērījumi veikti no randomizācijas)



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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus pemetreksedam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības monoterapijs lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā.

Izkliede

Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi.

Biotransformācija

Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās.

Eliminācija

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti neizmainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organisko anjonu 3. transportolbaltumviela). 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 farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīgi lietots cisplatīns. Iekšķīgi lietotas folskābes un intramuskulāri ievadīta B₁₂ vitamīna papildterapija neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

Linearitāte/nelinearitāte

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pemetrekseda lietošana grūsnām pelēm izraisīja samazinātu augļa dzīvotspēju, samazinātu augļa

ķermeņa masu, nepilnīgu dažu skeleta struktūru pārkaulošanos un aukslēju šķeltni.

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

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Sālsskābe(E507) (pH pielāgošanai)
Trometamols (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 sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Pemetrexed Fresenius Kabi satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc Pemetrexed Fresenius Kabi ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi.

Pagatavotie un infūziju šķīdumi

Pagatavojot kā norādīts, Pemetrexed Fresenius Kabi pagatavots šķīdums un infūziju šķīdums nesatur pretmikrobu konservantus. Pierādīta pagatavota pemetrekseda šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 24 stundas, uzglabājot ledusskapī.

Pierādīts, ka pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 21 diena, uzglabājot ledusskapī un 7 dienas, 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 nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīgs, bezkrāsains stikla flakons ar 20 mm hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zaļu noraujamu alumīnija vāciņu, satur 100 mg pemetrekseda. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pemetrekseda pagatavošanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā jāievēro aseptika.
- Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Fresenius Kabi flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
- Izšķīdiniet 100 mg flakonu saturu 4,2 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda. 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 zāļu kvalitāti. Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6 – 7,8. Nepieciešama turpmāka atšķaidīšana.
- Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml ar 5% glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
- Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem.
- Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
- 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 un rīkojoties ar pemetrekseda infūziju šķīdumiem, 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. Grūtniecēm jāizvairās no saskares ar citostatiskām zālēm. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1115/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pulvera flakonā ir 500 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc pagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) katrā flakonā ir 25 mg/ml pemetrekseda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris vai cieta viela.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšņu plaušu vēža bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas monoterapijai balstterapijā pacientiem, kuru slimība nav progresējusi uzreiz pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi drīkst lietot tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pabeigšanas 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 6.2. apakšpunktā un cisplatīna zāļu aprakstā).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi 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 mikrogramu) katru dienu. 7 dienu laikā pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas pacientam jālieto vismaz 5 folskābes devas un tās lietošana jāturpina 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 vienu reizi 3 ciklu laikā pēc tam. Turpmākas B₁₂ vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacientiem, kuri saņem pemetreksedu, pirms katras devas lietošanas jākontrolē pilna asins aina, tajā skaitā leukocitārā formula un trombocītu skaits. 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), aspartātaaminotransferāzes (AsAT) un alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenim jābūt ≤ 3 reizes virs normas augšējās robežas. Ja audzējs ir lokalizēts arī aknas, pieņemamais sārmainās fosfatāzes, AsAT un AlAT līmenis ir ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas.

Devas pielāgošana

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

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

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

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

2. tabula – Pemetrekseda (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula cisplatīnam – nehematoloģiskā toksicitātē^{a, b}		
	Pemetrekseda 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 Fresenius Kabi un cisplatīna devas pielāgošana ir aprakstīta 3. tabulā. Pacientam ir jāpārtrauc terapija, ja rodas 3. vai 4. pakāpes neirotoksicitāte.

3. tabula - pemetrekseda (monoterapijā vai kombinētā terapijā) devas pielāgošanas tabula - neirotoksicitātē		
VTK^a pakāpe	Pemetrekseda deva (mg/m²)	Cisplatīna deva (mg/m²)
0-1	100 % no iepriekšējās devas	100 % no iepriekšējās devas
2	100 % no iepriekšējās devas	50 % no iepriekšējās devas

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediātriskā populācija

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

(Standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99m-DPTA seruma klīrensa metodi): pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 45 ml/min nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 45 ml/min, nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Sakarība starp AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeni un pemetrekseda farmakokinētiku nav

konstatēta. Tomēr pacienti ar aknu darbības traucējumiem, piemēram, tie, kuriem bilirubīna līmenis $> 1,5$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu un/vai aminotransferāžu līmenis $> 3,0$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (bez metastāzēm aknās), vai $> 5,0$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (ar metastāzēm aknās), nav specifiski pētīti.

Lietošanas veids

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8 apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst ievadīt pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo 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).

Pēc premedikācijas ar folskābi un B₁₂ vitamīnu ziņots par mazāku toksicitāti un 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju sastopamības samazināšanos. 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 saņēmuši premedikāciju ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām. Premedikācija ar deksametazonu (vai līdzvērtīgām zālēm) var samazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

Lietojot pemetreksedu monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā dehidratācija, hipertensija vai cukura diabēts anamnēzē. Pēcregistrācijas periodā, lietojot pemetreksedu monoterapijā 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, hipernatriēmija).

Šķidruma trešajā telpā, piemēram, izsvīduma pleirā vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidruma tilpumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādēļ ir jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāža pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda gastrointestinālās 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 ziņots par smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem, tajā skaitā miokarda infarktu, un cerebrovaskulāriem traucējumiem. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskos defektus. Dzimumbriedumu sasniegušajiem 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 uzsākšanas 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).

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

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

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 piesardzīgi. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietojot pemetreksedu vienlaikus 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 acetilsalicilskābes 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 lielākās devās 2 dienas pirms pemetrekseda lietošanas, tā lietošanas dienā un 2 dienas pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav datu par iespējamo mijiedarbību ar NPL, kam ir garāki eliminācijas pusperiodi, piemēram, piroksikāmu vai 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, pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, īpaši mielosupresija un gastrointestināla toksicitāte.

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

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem kopīga mijiedarbība

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

Vienlaicīga lietošana kontrindicēta

Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas seruma slimības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Risks paaugstinās 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

Pemetreksedam iespējama ģenētiski bojājoša iedarbība. Sievietēm reproduktīvajā 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

Dati par pemetrekseda lietošanu grūtniecēm nav pieejami, bet pemetrekseds, tāpat kā citi antimetabolīti, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar

dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ir absolūta nepieciešamība, rūpīgi apsverot tā lietošanas nepieciešamību mātei un risku auglim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un	Infekcija ^a	Sepse ^b			Dermo-	

infestācijas	Faringīts				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	Samazināts	Nieru				Nefrogēns

urīnizvades sistēmas traucējumi	kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs ^e	mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				<i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamiltransferrāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

^a ar neitropēniju vai bez tās

^b dažos gadījumos ar letālu iznākumu

^c dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi

^d kopā ar elpošanas nepietiekamību

^e novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu

^f galvenokārt kājās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņotie pārdozēšanas simptomi ietver neitropēniju, anēmiju, trombocitopēniju, mukozītu, sensoro polineuropātiju un izsitumus. Pārdozēšanas paredzamās komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju. Turklāt var novērot infekciju ar drudzi vai bez tā, caureju un/vai mukozītu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti jākontrolē, veicot asins analīzi, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija. Jāapsver kalcija folāta/folīnskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Pemetrekseds ir daudzvērtīgs pretvēža antifolātu līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folātiem atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

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

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņem pilnu papildterapiju	
Efektivitātes rādītājs	Pemetrekseds / Cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds / Cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši), (95% TI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank testa p vērtība ^a	0,020		0,051	
Laika līdz audzēja progresēšanai mediāna (mēneši), (95% TI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank testa p vērtība ^a	0,001		0,008	

	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņem pilnu papildterapiju	
Efektivitātes rādītājs	Pemetrekseds / Cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds / Cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)
Laiks līdz terapijas neveiksmei (mēneši), (95% TI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank testa p vērtība ^a	0.001		0.001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs ^b (95% TI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fišera testa p vērtība ^a	<0,001		<0,001	

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība attiecas uz salīdzinājumu starp grupām.

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

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

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, ir konstatēts, ka ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – intent to treat population) n = 238) dzīvildzes mediāna bija 8,3 mēneši, bet ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288) dzīvildzes mediāna bija 7,9 mēneši. Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšņu plaušu vēža histoloģijas ietekmes uz terapeitisko efektu saistībā ar kopējo dzīvildzi analīze liecināja par pemetrekseda pārākumu salīdzinājumā ar docetakselu, izņemot gadījumus ar izteiktām plakanšņu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, koriģētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), un par docetaksela pārākumu plakanšņu karcinomas histoloģijas gadījumos (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, koriģētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības.

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

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

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediāna (m)	8,3	7,9

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

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; RA = riska attiecība (HR = *hazard ratio*); 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) nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzraudzīta 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 (PC) ir līdzvērtīga gemcitabīna un cisplatīna kombinācijai (GC).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95% TI = 0,94-1,15), un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs bija 30,6% (95% TI = 27,3- 33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2% (95% TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei nejaušināti 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 tabulu zemāk).

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

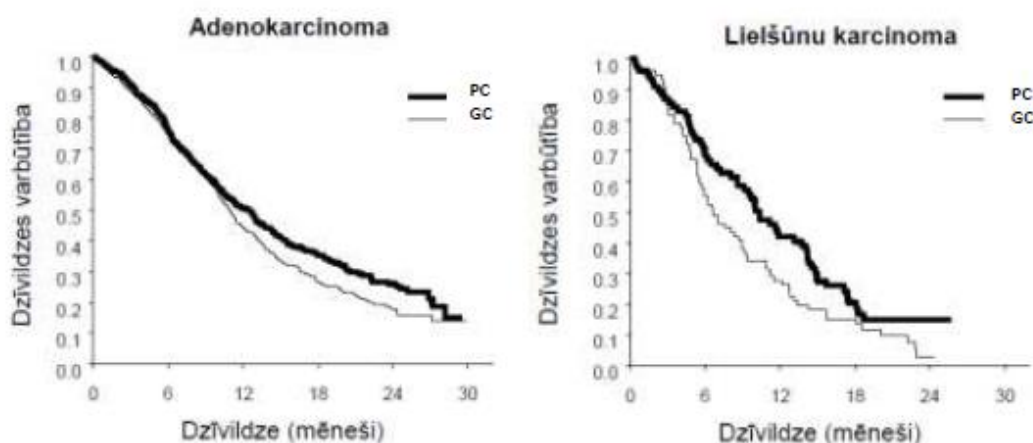
ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)		Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	Līdzvērtības p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns	Gemcitabīns + cisplatīns		

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riskā attiecība (RA) (95% TI)	Līdzvērtības p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Lielšūnu (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Cits (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plakanšūnu (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Kaplaņa Meiera līknes: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Saīsinājumi: PC = pemetrekseds + cisplatīns; GC = Gemcitabīns + cisplatīns.

Histoloģiju apakšgrupās nebija 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, uzturošā terapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta uzturošās terapijas ar pemetreksedu un labākās atbalstošās 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 uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 uzturošās terapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. Kopā 213 pacienti (48,3%) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas cikliem un kopā 103 pacienti (23,4%) pabeidza ≥ 10 pemetrekseda cikliem.

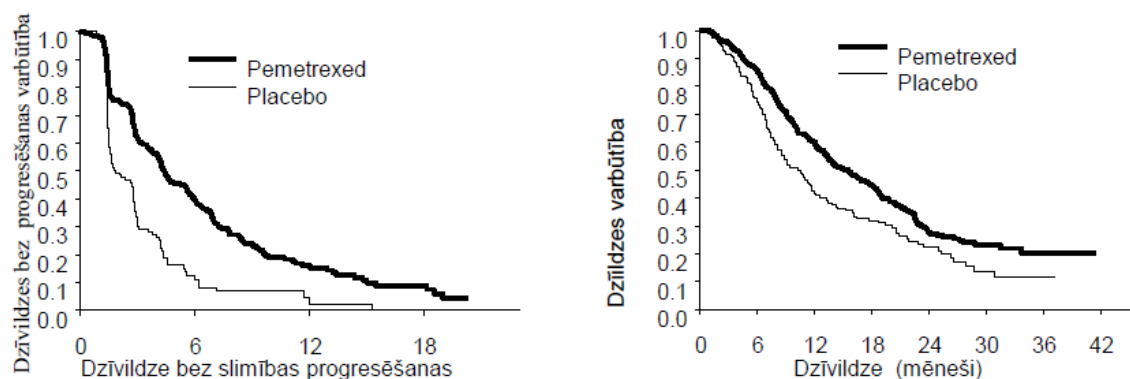
Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*; dzīvildze bez slimības progresēšanas) uzlabošanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 581, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāni attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (riska attiecība = 0,60, 95% TI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku PFS novērtējuma rezultātus. Kopējās populācijas (n = 663) kopējās dzīvildzes mediāna bija 13,4 mēneši pemetrekseda grupā un 10,6 mēneši placebo grupā, 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) PFS mediāna bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Kopējās dzīvildzes mediāna 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, kopējās dzīvildzes mediāna 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.

Klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās nenovēroja.

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



PARAMOUNT

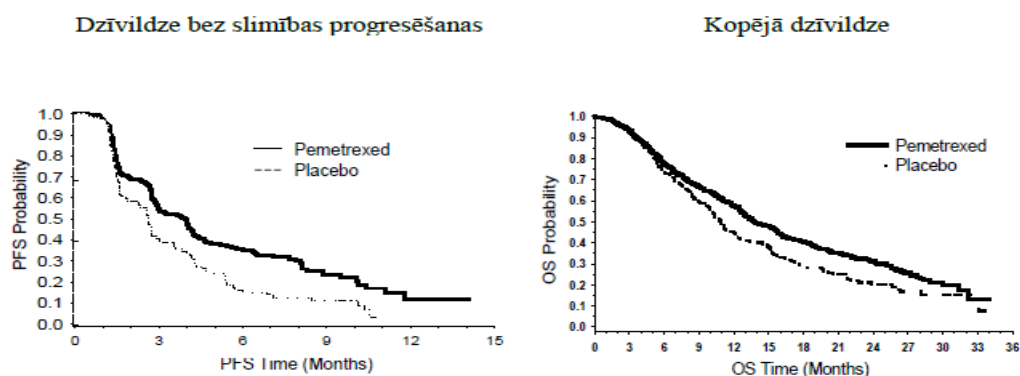
Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda uzturošās terapijas plus BSC (n = 359) un placebo

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

Pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs un pierādīta statistiski ticama PFS rādītāju uzlabošanās pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (risks attiecība = 0,64; 95 % TI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieka veiktā PFS vērtējuma atrades. Randomizētajiem pacientiem, nosakot no pemetrekseda un pirmās izvēles cisplatīna indukcijas terapijas sākuma, pētnieka noteiktās PFS mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (risks attiecība = 0,59; 95 % TI = 0,47–0,74).

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

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



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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus pemetreksedam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības monoterapijas lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā.

Izkliede

Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi.

Biotransformācija

Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās.

Eliminācija

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti neizmainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organisko anjonu 3. transportolbaltumviela).

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

Linearitāte/nelinearitāte

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Trometamols (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 sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Pemetrexed Fresenius Kabi satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc Pemetrexed Fresenius Kabi ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi.

Pagatavotie un infūziju šķīdumi

Pagatavojot kā norādīts, Pemetrexed Fresenius Kabi pagatavots šķīdums un infūziju šķīdums nesatur pretmikrobu konservantus. Pierādīta pagatavota pemetrekseda šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 24 stundas, uzglabājot ledusskapī.

Pierādīts, ka pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 21 diena, uzglabājot ledusskapī un 7 dienas, 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 nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīgs, bezkrāsains stikla flakons ar 20 mm hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zilu noraujamu alumīnija vāciņu, satur 500 mg pemetrekseda
Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pemetrekseda pagatavošanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā jāievēro aseptika.
- Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Fresenius Kabi flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.

- Izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 20 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda. 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.
- Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml ar 5% glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
- Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadišanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem.
- Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet preparātu.
- 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 gļotādām, noskalojiet tās kārtīgi ar ūdeni. Grūtniecēm jāizvairās no saskares ar citostatiskām zālēm. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1115/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā ml koncentrāta ir 25 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*).

Vienā flakonā ar 4 ml koncentrāta ir 100 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Vienā flakonā ar 20 ml koncentrāta ir 500 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Vienā flakonā ar 40 ml koncentrāta ir 1000 mg pemetrekseda (*pemetrexedum*) (pemetrekseda diskābes veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 964 mg hidroksipropilbetadeksa.

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur 4820 mg hidroksipropilbetadeksa.

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur 9640 mg hidroksipropilbetadeksa.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens vai dzeltenīgi zaļš šķīdums.

pH ir no 6,8 līdz 7,8.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

Pemetrexed Fresenius Kabi ir indicēts kā monoterapija otrās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšņu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pemetrexed Fresenius Kabi drīkst lietot tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā kvalificēta ārsta uzraudzībā.

Devas

Pemetrexed Fresenius Kabi kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi deva ir 500 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), ievadot intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katra 21 dienas cikla pirmajā dienā. Ieteicamā cisplatīna deva ir 75 mg/m^2 ĶVL infūzijas veidā 2 stundu laikā aptuveni 30 minūtes pēc pemetrekseda infūzijas pabeigšanas 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 6.2. apakšpunktā un cisplatīna zāļu aprakstā).

Pemetrexed Fresenius Kabi monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Fresenius Kabi deva ir 500 mg/m^2 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 (no 350 līdz 1000 mikrogramiem) katru dienu. 7 dienu laikā pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas pacientam jālieto vismaz 5 folskābes devas un tās lietošana jāturpina 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 vienu reizi 3 ciklu laikā pēc tam. Turpmākas B₁₂ vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

Kontrole

Pacientiem, kuri saņem pemetreksedu, pirms katras devas lietošanas jākontrolē pilna asins aina, tajā skaitā leikocitārā formula un trombocītu skaits. 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 leikocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1500 \text{ šūnas/mm}^3$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 100\,000 \text{ šūnas/mm}^3$. Kreatinīna klīrensam jābūt $\geq 45 \text{ ml/min}$.

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

Devas pielāgošana

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

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

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

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

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

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Pemetrexed Fresenius Kabi nav paredzēts lietošanai pediatriskā populācijā ļaundabīgas pleiras mezoteliomas un nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

(Standarta Cockcroft un Gault formula vai glomerulārās filtrācijas ātrums, kas noteikts ar Tc99m-DPTA seruma klirensa metodi): pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klirensu ≥ 45 ml/min nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem, kuriem kreatinīna klirens ir mazāks par 45 ml/min, nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietošanas veids

Pemetrexed Fresenius Kabi paredzēts intravenozai lietošanai. Pemetrexed Fresenius Kabi jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā katrā 21 dienas cikla pirmajā dienā.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst ievadīt pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo 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).

Pēc premedikācijas ar folskābi un B₁₂ vitamīnu ziņots par mazāku toksicitāti un 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrīlas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju, sastopamības samazināšanos. 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 nav saņēmuši premedikāciju ar kortikosteroīdu, ziņots par ādas reakcijām.

Premedikācija ar deksametazonu (vai līdzvērtīgām zālēm) var samazināt ādas reakciju sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pacienti 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).

Pacienti 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 monoterapijā vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem šādi traucējumi tika novēroti, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tajā skaitā dehidratācija, hipertensija vai cukura diabēts anamnēzē. Pēc reģistrācijas periodā, lietojot pemetreksedu monoterapijā 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).

Šķidruma trešajā telpā, piemēram, izsvīduma pleirā vai ascīta, ietekme uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabili šķidruma tilpumu trešajā telpā nekonstatēja atšķirības pemetrekseda devā, kas standartizēta atbilstoši koncentrācijai plazmā vai klīrensam, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādēļ ir jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāža pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda gastrointestinālās 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 ziņots par smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem, tajā skaitā miokarda infarktu, un cerebrovaskulāriem traucējumiem. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulārā riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Pemetrekseds var izraisīt ģenētiskos defektus. Dzimumbriedumu sasniegušajiem 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 uzsākšanas 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).

Pacienti, kuri pirms vai pēc pemetrekseda terapijas, vai tās laikā ārstēti ar staru terapiju, ir ziņots par starojuma izraisīta pneimonīta gadījumiem.. Šiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība, kā arī

jāievēro piesardzība, lietojot citus radiosensibilizējošus līdzekļus.

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

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem var rasties ciklodekstrīnu uzkrāšanās.

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, cīlpas diurētiskiem līdzekļiem, platīna savienojumiem, ciklosporīnu) var aizkavēt pemetrekseda klīrensu. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi. Nepieciešamības gadījumā rūpīgi jākontrolē kreatinīna klīrenss.

Lietojo pemetreksedu vienlaikus 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 acetilsalicilskābes lietošana lielā devā ($\geq 1,3$ g dienā) var samazināt 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 lielākās devās 2 dienas pirms pemetrekseda, 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, pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, īpaši mielosupresija un gastrointestināla toksicitāte.

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

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem kopīga mijiedarbība

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

Vienlaicīga lietošana kontrindicēta

Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas seruma slimības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Dzīvas novājinātas vakcīnas (izņemot dzeltenā drudža vakcīnu, ar kuru vienlaicīga lietošana ir

kontrindicēta): sistēmiskas, iespējami letālas slimības risks. Risks paaugstinās 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 reproduktīvajā 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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk saistībā ar pemetrekseda monoterapijas vai kombinētas terapijas lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām: kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukozītu un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminoskābju 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). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Infekcija ^a Faringīts	Sepse ^b			Dermo-hipodermīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Leikopēnija Samazināta hemoglobīna koncentrācija	Febrila neitropēnija Samazināts trombocītu skaits	Pancitopēnija	Autoimūna hemolītiska anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktiskais šoks		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dehidratācija				
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas traucējumi Perifēriska motorā neiropātija Perifēriska sensorā neiropātija Reibonis	Cerebrovaskulārs notikums Išēmiskais 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 vidējas 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 Pseudocelulīt s Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs ^e	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransfe rāzes 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 var novērot infekciju ar drudzi vai bez tā, caureju un/vai mukozītu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti jākontrolē, veicot asins analīzi, un, ja nepieciešams, viņiem jāsaņem uzturoša terapija. Jāapsver kalcija folāta/folīnskābes lietošana pemetrekseda pārdozēšanas ārstēšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Pemetrekseds ir daudzmērķu pretvēža antifolātu līdzeklis, kas darbojas, izjaucot svarīgos, no folātiem atkarīgos metabolisma procesus, kas ir svarīgi šūnas replikācijai.

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

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

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

Saīsinājums: TI = ticamības intervāls.

^a p vērtība attiecas uz salīdzinājumu starp grupām.

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

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

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

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

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

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

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

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

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

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda un cisplatīna lietošana ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) 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 (PC) ir līdzvērtīga gemcitabīna un cisplatīna kombinācijai (GC).

Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95 % TI = 0,94-1,15), un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs bija 30,6 % (95 % TI = 27,3-33,9), lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 28,2 % (95 % TI = 25,0-31,4), lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas datus daļēji apstiprināja neatkarīga pārbaude (pārbaudei

nejaušināti 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 tabulu zemāk).

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

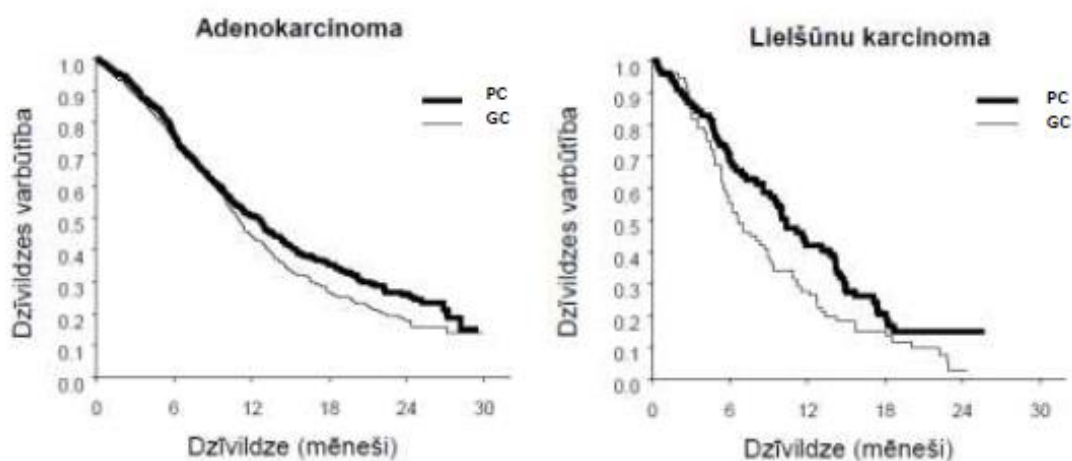
ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējā dzīvildzes mediāna mēnešos				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	Līdzvērtības p vērtība
	Pemetrekseds + cisplatīns		Gemcitabīns + cisplatīns			
ITT populācija (N = 1725)	10,3 (9,8 –	N=862	10,3 (9,6 –	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinoma (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 –	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 –	N=106	9,2 (8,1 –	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plakanšūnu (N=473)	9,4 (8,4 –	N=244	10,8 (9,5 –	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; ITT = pacienti, kuriem bija paredzēta terapija;

N = kopējais populācijas lielums.

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

Kaplaņa Meiera līknes: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



Saīsinājumi: PC = Pemetrekseds + cisplatīns; GC = Gemcitabīns + cisplatīns.

Histoloģiju apakšgrupās nebija 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, uzturošā terapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta uzturošās terapijas ar pemetreksedu un labākās atbalstošās 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 uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 uzturošās terapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. Kopā 213 pacienti (48,3 %) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas cikliem un kopā 103 pacienti (23,4 %) pabeidza ≥ 10 pemetrekseda cikliem.

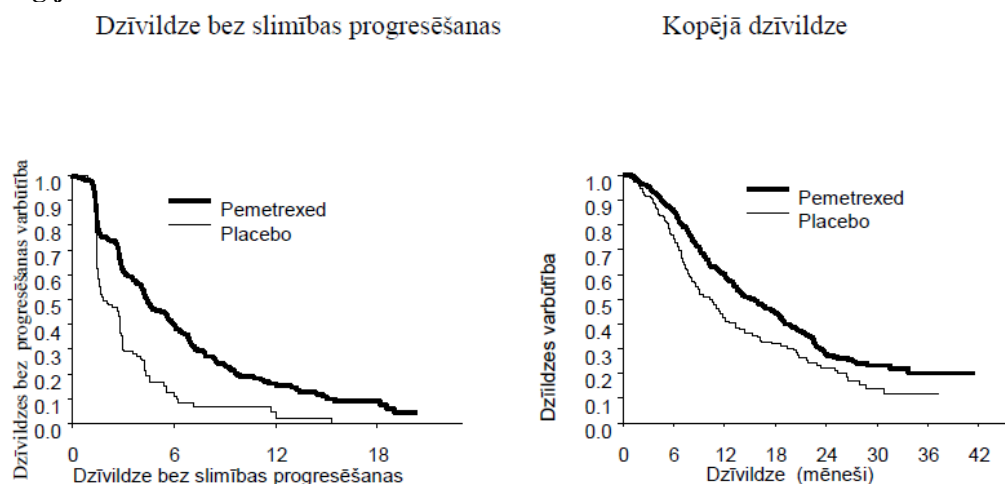
Pētījuma sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS (*progression free survival*; dzīvildze bez slimības progresēšanas) uzlabošanas pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($n = 581$, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāni attiecīgi 4,0 mēneši un 2,0 mēneši) (riska attiecība = 0,60, 95% TI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieku PFS novērtējuma rezultātus. Kopējās populācijas ($n = 663$) kopējās dzīvildzes mediāna bija 13,4 mēneši pemetrekseda grupā un 10,6 mēneši placebo grupā, 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) PFS mediāna bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Kopējās dzīvildzes mediāna 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, kopējās dzīvildzes mediāna 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.

Klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās nav novērotas.

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



PARAMOUNT

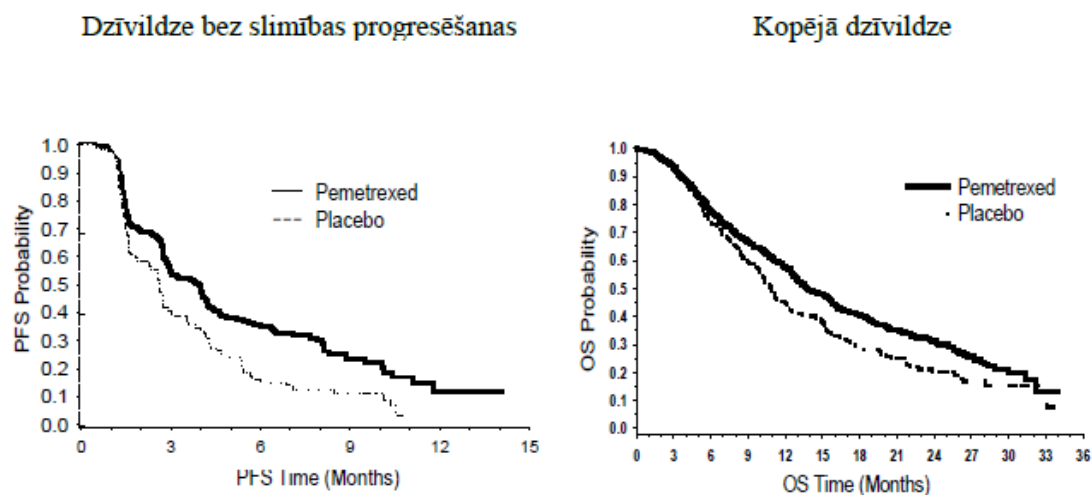
Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda uzturošās terapijas plus BSC (n = 359) un placebo plus BSC (n = 180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija)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

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un pierādīta statistiski ticama PFS rādītāju uzlabošanās pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi novērtēta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (riska attiecība = 0,64; 95 % TI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieka veiktā PFS vērtējuma atrades. Randomizētajiem pacientiem, nosakot no pemetrekseda un pirmās izvēles cisplatīna indukcijas terapijas sākuma, pētnieka noteiktās PFS mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,59; 95 % TI = 0,47–0,74).

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (mediāna 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, 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, atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju, ECOG PS, smēķēšanas, dzimuma, histoloģijas rezultātiem un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota

nekorīgētajā 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 sākota pirmās izvēles indukcijas terapija ar pemetreksedu un cisplatīnu, pacientu kopējās dzīvildzes mediāna 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 pacienti.

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



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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus pemetreksedam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības monoterapijas lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2-838 mg/m² devu infūzijas veidā 10 minūšu laikā.

Izkliede

Pemetrekseda līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums ir 9 l/m². *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81 % pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi.

Biotransformācija

Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās.

Eliminācija

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70-90 % no lietotās devas tiek konstatēti neizmainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organisko anjonu 3. transportolbaltumviela). 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 farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīgi lietots cisplatīns. Iekšķīgi lietotas folskābes un intramuskulāri ievadīta B₁₂ vitamīna papildterapija neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

Linearitāte/nelinearitāte

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilbetadekss

Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)

Trometamols (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 sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Pemetrexed Fresenius Kabi satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc Pemetrexed Fresenius Kabi ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Infūziju šķīdums

Pierādīts, ka pemetrekseda atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir

21 diena, uzglabājot ledusskapī un 7 dienas, uzglabājot 25 °C temperatūrā. Pagatavojot kā norādīts, Pemetrexed Fresenius Kabi infūziju šķīdums nesatur pretmikrobu konservantus. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases caurspīdīgs, bezkrāsains stikla flakons ar 20 mm gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zaļu noraujamu alumīnija vāciņu, kas satur 4 ml koncentrāta. Iepakojumā ir 1 flakons.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases caurspīdīgs, bezkrāsains stikla flakons ar 20 mm gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zilu noraujamu alumīnija vāciņu, kas satur 20 ml koncentrāta. Iepakojumā ir 1 flakons.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

I klases caurspīdīgs, bezkrāsains stikla flakons ar 20 mm gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar sarkanu noraujamu alumīnija vāciņu, kas satur 40 ml koncentrāta. Iepakojumā ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pemetrekseda atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā jāievēro aseptika.
- Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Fresenius Kabi flakonu skaitu.
- Atbilstošs Pemetrexed Fresenius Kabi tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
- Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem.
- Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
- 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. Grūtniecēm jāizvairās no saskares ar citostatiskām zālēm.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polija

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Francija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības 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. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexedum

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

Vienā flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, sālsskābe, trometamols.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1115/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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:

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexedum
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Citotoksisks.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexedum

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

Vienā flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, sālsskābe, trometamols
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1115/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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:

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

FLAKONA ETIKETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexedum
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pemetrexedum

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

Vienā ml koncentrāta ir 25 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Vienā flakonā ar 4 ml koncentrāta ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).
Vienā flakonā ar 20 ml koncentrāta ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).
Vienā flakonā ar 40 ml koncentrāta ir 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Hidroksipropilbetadekss, sāļsskābe, trometamols un ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons
100 mg/4 ml
1 flakons
500 mg/20 ml
1 flakons
1000 mg/40 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks
Jāatšķaida tikai ar 0,9 % NaCl vai 5 % glikozes šķīdumu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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:

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

pemetrexedum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai** *pemetrexedum*

Pirms šo 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.
- 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 Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas
3. Kā lietot Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pemetrexed Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto

Pemetrexed Fresenius Kabi ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

2. Kas jums jāzina pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas

Nelietojiet Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc;
- ja nesen esat saņēmis(-usi) vai gatavojieties saņemt vakcīnu pret dzelteno drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

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

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 Fresenius Kabi. 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 pārliicināsies, vai Jūs esat pietiekami

hidratēts un saņem atbilstošu ārstēšanu, lai pirms un pēc cisplatīna saņemšanas novērstu vemšanu.

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

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Pemetrexed Fresenius Kabi

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat, pēdējā laikā esat lietojis var varētu lietot kādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tajā skaitā zāles, ko pārdod bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Pamatojoties uz Jums plānoto Pemetrexed Fresenius Kabi infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāiesaka, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

Informējiet ārstu, ja lietojat zāles, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem (omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu vai rabeprazolu) un lieto grēmu un skābes atvīļņa 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, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, **konsultējieties ar ārstu.** Jāizvairās no Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Fresenius Kabi lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Fresenius Kabi un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet to ārstam.

Ārstēšanas ar Pemetrexed Fresenius Kabi laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas saglabāšanu. Pemetrexed Fresenius Kabi var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Lūdziet padomu ārstam par spermas iekonservēšanu pirms ārstēšanas sākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Pemetrexed Fresenius Kabi

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 vispārējā stāvokļa. Pirms ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits, medicīnas māsa vai ārsts sajauks Pemetrexed Fresenius Kabi pulveri ar glikozes 5 % šķīdumu injekcijām.

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

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildu zāles

Kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divreiz dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1 000 mikrogrami), kas Jums būs jālieto vienu reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms Pemetrexed Fresenius Kabi pirmās devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc Pemetrexed Fresenius Kabi pēdējās devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1 000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas un pēc tam aptuveni vienu reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Fresenius Kabi terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

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

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

Lietojot pemetreksedu, citas iespējamās blakusparādības ir šādas.

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija).

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē.

Ēstgribas zudums.

Vemšana.

Caureja.

Slikta dūša.

Ādas izsitumi.

Ādas lobīšanās.

Asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem.

Nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Asins infekcija.

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

Mazs trombocītu skaits.

Alerģiska reakcija.

Ķermeņa šķidrumu zudums.

Garšas sajūtas pārmaiņas.

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

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

Reibonis.

Konjunktīvas (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 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 bulļa 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 epitēlijšūnu bojāeju.

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Fresenius Kabi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Šķīdums pēc pulvera izšķīdināšanas un infūziju šķīdums: zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ir pagatavotas atbilstoši norādījumiem, pemetrekseda šķīduma pēc pulvera izšķīdināšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot ledusskapī. Pierādīts, ka pemetrekseda infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 21 diena, uzglabājot ledusskapī un 7 dienas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

Ja zālēs ir novērojamas daļiņas, tās nedrīkst lietot.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Fresenius Kabi satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: flakons satur 100 miligramus pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: katrs flakons satur 500 miligramus pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

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

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, sāļsskābe un trometamols.

Pemetrexed Fresenius Kabi ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Fresenius Kabi ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai stikla flakonā. Tas ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris vai cieta viela.

Pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polija

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

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

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai, rīkošanos un iznīcināšanu

- Pemetrekseda pagatavošanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā jāievēro aseptika.
- Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Fresenius Kabi flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 4,2 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 20 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām, iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.
- 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 zāļu kvalitāti. Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6 – 7,8. Nepieciešama turpmāka atšķaidīšana.
- Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml ar 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām bez konservantiem un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
- Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem. Pemetrekseds ir nesaderīgs ar kalciju saturošiem šķīdinātājiem, to skaitā Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.

Pemetrexed Fresenius Kabi satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc Pemetrexed Fresenius Kabi ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

- Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un, vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
- 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. Grūtniecēm jāizvairās no saskares ar citostatiskām zālēm. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Nav specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *pemetrexedum*

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, 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 Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas
3. Kā lietot Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pemetrexed Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto

Pemetrexed Fresenius Kabi ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

2. Kas jums jāzina pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas

Nelietojiet Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc;
- ja nesen esat saņēmis(-usi) vai gatavojieties saņemt vakcīnu pret dzelteno drudzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

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

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 Fresenius Kabi. 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 pārliicināsies, vai Jūs esat pietiekami hidratēts un saņemat atbilstošu ārstēšanu, lai pirms un pēc cisplatīna saņemšanas novērstu vemšanu.

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

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Pemetrexed Fresenius Kabi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot kādas zāles sāpju vai iekaisuma (pietūkuma) ārstēšanai, piemēram, zāles, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tajā skaitā zāles, ko pārdod bez ārsta receptes (piemēram, ibuprofēnu). Pieejami vairāku veidu NPL ar atšķirīgu darbības ilgumu. Pamatojoties uz Jums plānoto Pemetrexed Fresenius Kabi infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāiesaka, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

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, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, **konsultējieties ar ārstu.** Jāizvairās no Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Fresenius Kabi lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Fresenius Kabi un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet to ārstam.

Ārstēšanas ar Pemetrexed Fresenius Kabi laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas saglabāšanu. Pemetrexed Fresenius Kabi var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Lūdziet padomu ārstam par spermas iekonservēšanu pirms ārstēšanas sākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pemetrexed Fresenius Kabi satur 964 mg hidroksipropilbetadeksa uz 100 mg pemetrekseda.

Ja Jums ir nieru slimība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Pemetrexed Fresenius Kabi

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 vispārējā stāvokļa. Pirms ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits, medicīnas māsa vai ārsts sajauks Pemetrexed Fresenius Kabi ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai glikozes 5 % šķīdumu intravenozām infūzijām.

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

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildu zāles

Kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divreiz dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350-1 000 mikrogrami), kas Jums būs jālieto vienu reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms Pemetrexed Fresenius Kabi pirmās devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc Pemetrexed Fresenius Kabi pēdējās devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1 000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Fresenius Kabi lietošanas un pēc tam aptuveni vienu reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Fresenius Kabi terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 augstāka, svīšana vai infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepsē) var būt smaga un izraisīt nāvi;
- ja Jūs sajūtat sāpes krūtīs (bieži) vai Jums ir ātra sirdsdarbība (retāk);
- ja Jums ir sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā (ļoti bieži);
- alerģiska reakcija: ja Jums rodas izsitumi uz ādas (ļoti bieži)/dedzināšanas vai durstīšanas sajūta (bieži) vai drudzis (bieži). Retos gadījumos ādas reakcijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums ir smagi izsitumi, nieze vai bullas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- ja Jums rodas nogurums, ģībšanas sajūta, viegli rodas elpas trūkums vai ja Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt mazāk hemoglobīna nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži);
- ja Jums rodas asiņošana no smaganām, deguna vai mutes, vai asiņošana, kas neapstājas, sārts vai rozīgs urīns, negaidīts asinsizplūdums (jo Jums var būt mazāk trombocītu nekā normā, kas ir novērojams bieži);

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

Lietojot pemetreksedu, citas iespējamās blakusparādības ir šādas.

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija).

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē.

Ēstgribas zudums.

Vemšana.

Caureja.

Slikta dūša.

Ādas izsitumi.

Ādas lobīšanās.

Asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem.

Nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Asins infekcija.

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

Mazs trombocītu skaits.

Alerģiska reakcija.

Ķermeņa šķidrumu zudums.

Garšas sajūtas pārmaiņas.

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

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

Reibonis.

Konjunktīvas (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 bulļa 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 jebkurš no šiem simptomiem un/vai stāvokļiem. Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja parādās kāda no šīm nevēlamajām blakusparādībām.

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Fresenius Kabi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūziju šķīdums: zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ir pagatavotas atbilstoši norādījumiem, pemetrekseda atšķaidītā šķīduma pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 21 diena, uzglabājot ledusskapī, un 7 dienas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas daļiņu pazīmes.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Fresenius Kabi satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds.

Vienā ml koncentrāta ir 25 mg pemetrekseda.

Pēc atšķaidīšanas vienā 4 ml koncentrāta flakonā ir 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc atšķaidīšanas vienā 20 ml koncentrāta flakonā ir 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pēc atšķaidīšanas vienā 40 ml koncentrāta flakonā ir 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda diskābes veidā).

Pārējās sastāvdaļas ir hidroksipropilbetadekss, sāļsskābe, trometamols un ūdens injekcijām.

Pemetrexed Fresenius Kabi ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Fresenius Kabi ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) stikla flakonā. Tas ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens vai dzeltenīgi zaļš šķīdums.

Pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg

Vācija

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai, rīkošanos un iznīcināšanu

- Pemetrekseda atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā jāievēro aseptika.
- Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Fresenius Kabi flakonu skaitu.
- Atbilstošs Pemetrexed Fresenius Kabi tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām un jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā.
- Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, ieskaitot Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.

Pemetrexed Fresenius Kabi satur palīgvielu trometamolu. Trometamols nav saderīgs ar cisplatīnu, jo rezultātā notiek cisplatīna noārdīšanās. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc Pemetrexed Fresenius Kabi ievadīšanas jāizskalo intravenozās līnijas.

- Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.
- 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. Grūtniecēm jāizvairās no saskares ar citostatiskām zālēm. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Nav specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā 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.