

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur 100 mg pemetrekseda (*pemetrexed*) (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

#### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 100 flakons satur apmēram 11 mg nātrija.

### Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur 500 mg pemetrekseda (*pemetrexed*) (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

#### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur apmēram 54 mg nātrija.

### Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur 1000 mg pemetrekseda (*pemetrexed*) (pemetrekseda dinātrija sāls hemipentahidrāta veidā).

#### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur apmēram 108 mg nātrija.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gaiši dzeltens vai zaļgani dzeltens liofilizēts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

#### Nesīkšņu plaušu vēzis

Pemetrexed Pfizer kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli

progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

##### Devas

###### Pemetrexed Pfizer kombinācijā ar cisplatīnu

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

###### Pemetrexed Pfizer monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Pfizer deva ir 500 mg/m<sup>2</sup> 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 divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem jāsaņem arī vitamīnu papildterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jālieto folskābe iekšķīgi vai folskābi saturoši multivitamīni (350 – 1000 mikrogramu) katru dienu. 7 dienas pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas jālieto vismaz 5 devas folskābes un jāturpina to lietot visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pēdējās pemetrekseda devas. Pacientiem jāsaņem arī intramuskulāra B<sub>12</sub> vitamīna injekcija (1000 mikrogrami) nedēļu pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas un reizi 3 ciklos pēc tam. Turpmākas B<sub>12</sub> vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

###### Kontrole

Pacienti, kuri saņem pemetreksedu, jākontrolē pirms katras devas lietošanas, veicot pilnu asins analīzi, tajā skaitā nosakot leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analīzēm, lai novērtētu nieru un aknu darbību. Pirms jebkura ķīmijterapijas cikla uzsākšanas pacientiem jāatbilst šādiem kritērijiem: absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt  $\geq 1500$  šūnas/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaitam jābūt  $\geq 100000$  šūnas/mm<sup>3</sup>.

Kreatinīna klīrensam jābūt  $\geq 45$  ml/min.

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

### Devas pielāgošana

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

<b>1. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – hematoloģiskā toksicitāte</b>	
Mazākais ANS < 500/mm <sup>3</sup> un mazākais trombocītu skaits ≥ 50000/mm <sup>3</sup>	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50000/mm <sup>3</sup> neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50000/mm <sup>3</sup> ar asiņošanu <sup>a</sup> neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
<sup>a</sup> Šie kritēriji atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (VTK v2.0; NVI 1998) ≥VTK 2. pakāpes asiņošanas definīcijai.	

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

<b>2. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – nehematoloģiskā toksicitāte<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Pfizer deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatīna deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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
<sup>a</sup> Nacionālā vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998). <sup>b</sup> Izņemot neirotoksicitāti.		

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

<b>3. tabula – Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – neirotoksicitāte</b>		
<b>VTK<sup>a</sup> pakāpe</b>	<b>Pemetrexed Pfizer deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatīna deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% no iepriekšējās devas	100% no iepriekšējās devas
2	100% no iepriekšējās devas	50% no iepriekšējās devas
<sup>a</sup> Nacionālā vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998)		

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

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki pacienti*

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

### *Pediātriskā populācija*

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

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

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

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

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

### Lietošanas veids

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

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

## **4.3. Kontrindikācijas**

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst dot pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) nav atjaunojies  $\geq 1500$  šūnas/mm<sup>3</sup> līmenī un trombocītu skaits nav atjaunojies  $\geq 100000$  šūnas/mm<sup>3</sup> līmenī. Devu turpmākos ciklos samazina, ņemot vērā mazāko ANS, trombocītu skaitu un maksimālo nehematoloģisko toksicitāti, kas novērota iepriekšējā ciklā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir konstatēta mazāka toksicitāte un samazināta 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju sastopamība, ja iepriekš ir veikta ārstēšana ar folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu. Tādēļ visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pemetreksedu, jāiesaka lietot profilaktiski folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu, lai samazinātu ar ārstēšanu saistīto toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pētīts nepietiekams skaits 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 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, hipernatremija).

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

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda 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 radās smagi kardiovaskulāri traucējumi, tajā skaitā miokarda infarkts, un cerebrāli traucējumi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā pemetrekseda terapijas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

## Palīgvielas

### Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā flakonā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

### Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur 108 mg nātrija vienā flakonā, kas atbilst 5,4% no PVO pieaugušajiem ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas jeb 2 g.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss  $\geq 80$  ml/min) nesteroido 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 blakusparādību rašanos. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot lielas NPL devas vai acetilsalicilskābi vienlaicīgi ar pemetreksedu pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss  $\geq 80$  ml/min).

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

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

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

### Mijiedarbība, kas bieži sastopama, lietojot visus citotoksiskos līdzekļus

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pemetreksedam iespējama ģenētiski kaitīga 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 grūtniecības laikā nav pieejami, bet pemetrekseds, tāpat kā citi antimetabolīti, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja 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 nelabvēlīgas ietekmes iespēju uz zīdaini, kas tiek barots ar krūti. Terapijas ar pemetreksedu laikā jāpātrauc 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**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk saistībā ar pemetrekseda monoterapijas vai kombinētas terapijas lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām: kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, mukozi un stomatītu. Citas nevēlamās blakusparādības ir toksiska ietekme uz nierēm, paaugstināts aminoskābju līmenis, alopecija, nogurums, dehidratācija, izsitumi, infekcija/sepse un neiropatija. 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:  $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonīts <sup>b, d</sup>			
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 <sup>e</sup>			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis		Hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Ādas lobīšanās	Hiperpigmentācija Nieve <i>Erythema multiforme</i> Alopēcija Nātrene		Eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>b</sup> Toksiska epidermas nekrolīze <sup>b</sup> Pemfigoīds Bullozs dermatīts Iegūta bulloza epidermolīze Eritematoza tūska <sup>f</sup> Pseudoepulīze s Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs <sup>e</sup>	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
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		

<sup>a</sup> ar neitropēniju vai bez tās

<sup>b</sup> dažos gadījumos ar letālu iznākumu

<sup>c</sup> dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi

<sup>d</sup> kopā ar elpošanas nepietiekamību

<sup>e</sup> novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu

<sup>f</sup> 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 kontakttinformāciju](#)

#### 4.9. Pārdozēšana

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

## 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds darbojas kā vairāku mērķu antifolāts, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un 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

olbaltumu transportsistēmas palīdzību. Šūnā enzīma folipoliglutamāta sintetāzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir pat vēl spēcīgāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā mērā normālos audos. Poliglutamācijas metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, kas izraisa ilgstošu zāļu iedarbību ļaundabīgās šūnās.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pemetreksedu saturošajām atsauces zālēm visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte

##### Mezotelioma

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

Pētījuma laikā, lai mazinātu toksicitāti, pacienta terapijai pievienoja papildterapiju ar folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu mazās devās. Šī pētījuma primāro analīzi veica visu to pacientu populācijai, kas pēc nejaušības principa bija iedalīti ārstēšanas grupā pētījuma zāļu saņemšanai (randomizētie un ārstētie). Apakšgrupas analīzi veica pacientiem, kuri saņēma folskābes un B<sub>12</sub> 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, pleiras ļaundabīgas mezoteliomas gadījumā**

Efektivitātes raksturlielums	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņem pilnu papildterapiju	
	Pemetrekseds/ cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds/ cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	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)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	0,001		0,008	
Laiks līdz neveiksmīgam ārstēšanas rezultātam (mēneši) (95% TI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs <sup>b**</sup> (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 <sup>a*</sup>	< 0,001		< 0,001	
Saīsinājums: TI = ticamības intervāls. <sup>a*</sup> p vērtība atspoguļo salīdzinājumu starp grupām. <sup>b**</sup> pemetrekseda/cisplatīna grupā randomizētie un ārstētie (N = 225) un pilnu papildterapiju (N = 167) saņēmušie pacienti.				

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

Nav pietiekami datu par pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, kuri ārstēti tikai ar pemetreksedu. Pemetrekseds 500 mg/m<sup>2</sup> devā tika pētīts kā vienīgais līdzeklis 64 iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 14,1%.

#### NSŠPV, otrās izvēles terapija

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

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

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

	<b>Pemetrekseds</b>	<b>Docetaksels</b>
<b>Dzīvildze (mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna (m)	8,3	7,9
• 95% TI vidējai vērtībai	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RA	0,99	
• 95% TI RA	(0,82-1,20)	
• “Ne-mazvērtīgāks” p vērtība (RA)	0,226	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna	2,9	2,9
• RA (95% TI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna	2,3	2,1
• RA (95% TI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Atbildes reakcija</b> (n: noteikts atbilstoši atbildes reakcijai)	(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) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1.

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

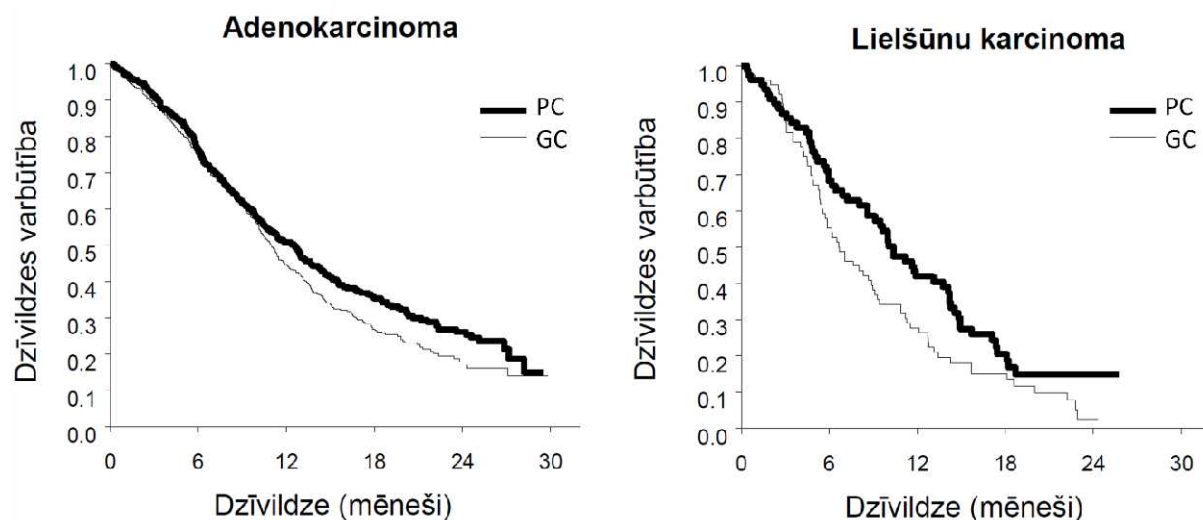
Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95% TI = 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 pēc nejaušības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

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

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

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējā dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	“Nemazvērtīgāks” 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 <sup>a</sup> (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.						
<sup>a</sup> Statistiski nozīmīgi attiecībā uz “ne-mazvērtīgāks”, ar visu ticamības intervālu RA krietni zem “ne-mazvērtīgāks” robežas 1,17645 (p < 0,001).						

## Kapšana -Meijera diagrammas: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



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

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

### NSŠPV, uzturošā terapija

#### *JMEN*

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

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

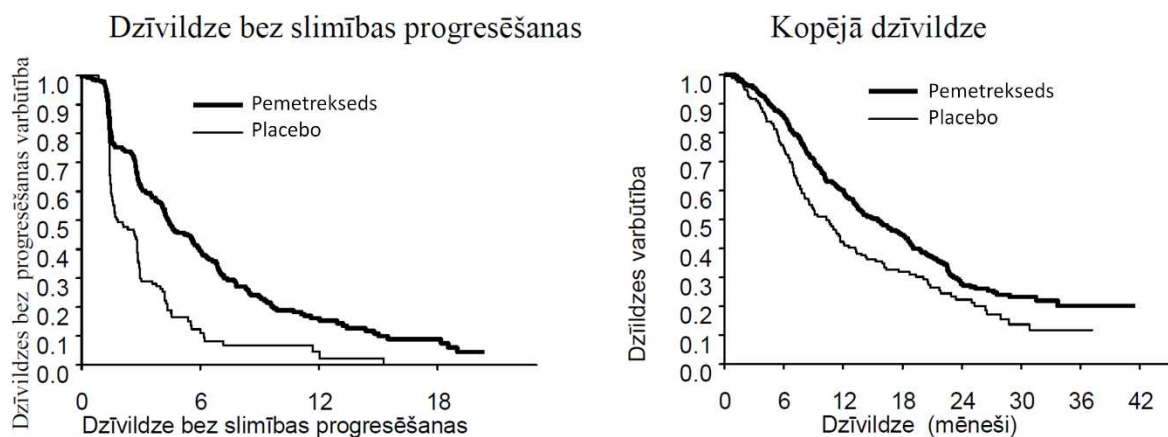
Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ( $n = 430$ , neatkarīgi novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ( $n = 481$ ) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ )). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas

bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (risika attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

Nav novērotas klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās.

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



### **PARAMOUNT**

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

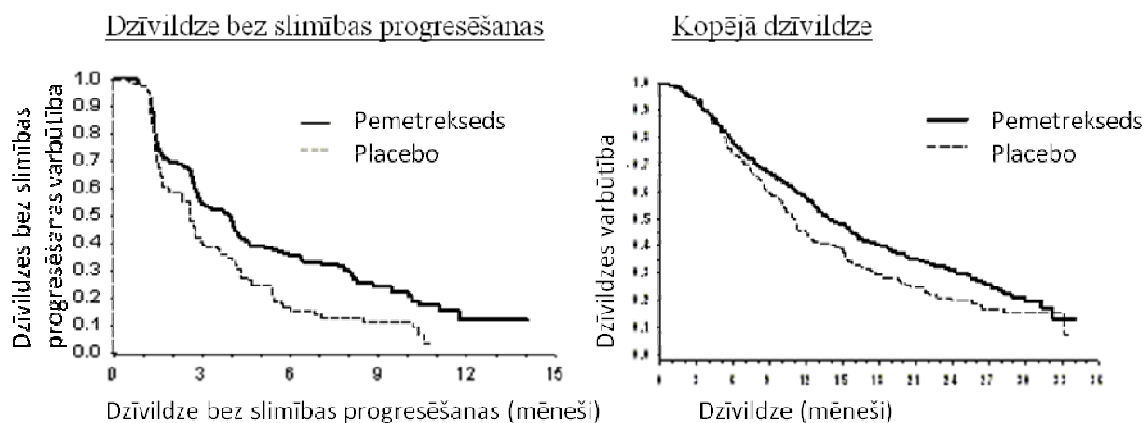
Šajā pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs un pierādīts statistiski ticams PFS rādītāju uzlabojums pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi pārskatīta populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (risika koeficients = 0,64, 95 % TI = 0,51–0,81,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

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (vidēji 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, risika attiecība = 0,78, 95% TI 0,64–0,96, p = 0,0195). Šīs dzīvildzes galīgās analīzes laikā pemetrekseda grupā 28,7 % pacientu bija dzīvi vai zaudēti novērošanai salīdzinājumā ar 21,7 %



placebo grupā. pemetrekseda relatīvā terapeitiskā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (arī atkarībā no slimības stadijas, atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju, ECOG PS, smēķēšanas, dzimuma, histoloģiskajiem rezultātiem un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota nekoriģētajā OS un PFS analizē. Pemetrekseda grupā viena un divu gadu dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 58% un 32% salīdzinājumā ar 45% un 21% pacientiem placebo grupā. Kopš tika sākta pirmās izvēles indukcijas terapija ar pemetreksedu un cisplatīnu, pacientu kopējās dzīvildzes mediāna pemetrekseda un placebo grupā bija attiecīgi 16,9 un 14,0 mēneši (riska attiecība 0,78, 95% TI 0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma attiecīgi 64,3% un 71,7% pemetreksedu un placebo grupas pacientu.

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



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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc viena līdzekļa lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m<sup>2</sup> devu 10 minūšu ilgas infūzijas veidā. Pemetrekseda līdzsvara koncentrācijas izkliedes tilpums ir 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportviela).

Pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un plazmas eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min). Klīrensa atšķirības pacientu vidū ir mērenas 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika ir vienāda vairākos ārstēšanas ciklos.

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīgi lietots cisplatīns. Iekšķīgi lietotas folskābes un intramuskulāri ievadīta B<sub>12</sub> vitamīna papildterapija neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrija hlorīds (pH pielāgošanai)

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērti flakoni  
3 gadi.

#### Izšķīdinātie un infūziju šķīdumi

Pemetrexed Pfizer pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai izšķīdināto un infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 24 stundām pēc flakona satura izšķīdināšanas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

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 – 8 °C temperatūrā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni, kas satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).  
Iepakojumā ir 1 flakons.

#### Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni, kas satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).  
Iepakojumā ir 1 flakons.

### Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni, kas satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Iepakojumā ir 1 flakons.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.

2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Pfizer flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai nodrošinātu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.

3. Izšķīdiniet 100 mg flakonu saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām bez konservantiem. Izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām bez konservantiem. Izšķīdiniet 1000 mg flakonu saturu 40 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām bez konservantiem. Tiek iegūts šķīdums, 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.**

4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem un jāievada 10 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

5. Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiem.

6. Pirms lietošanas jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmie līdzekļi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet preparātu.

7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā

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

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002  
EU/1/15/1057/003

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 20. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 10. augusts

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 25 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 100 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 500 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 1000 mg pemetrekseda (*pemetrexed*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur aptuveni 54 mg nātrija.

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur aptuveni 108 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsais līdz bāli dzeltens vai zaļgani dzeltens šķīdums, kurā praktiski nav redzamas daļiņas.

pH ir no 7,3 līdz 8,3.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

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

## 4.2. Devas un lietošanas veids

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

### Devas

#### Pemetrexed Pfizer kombinācijā ar cisplatīnu

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

#### Pemetrexed Pfizer monoterapijā

Pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas, ieteicamā Pemetrexed Pfizer deva ir 500 mg/m<sup>2</sup> 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 divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu toksicitāti, ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem jāsaņem arī vitamīnu papildterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jālieto folskābe iekšķīgi vai folskābi saturoši multivitamīni (350 – 1000 mikrogramu) katru dienu. 7 dienas pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas jālieto vismaz 5 devas folskābes un jāturpina to lietot visu terapijas kursu un 21 dienu pēc pēdējās pemetrekseda devas. Pacientiem jāsaņem arī intramuskulāra B<sub>12</sub> vitamīna injekcija (1000 mikrogrami) nedēļu pirms pirmās pemetrekseda devas lietošanas un reizi 3 ciklos pēc tam. Turpmākas B<sub>12</sub> vitamīna injekcijas var veikt tajā pašā dienā, kad tiek lietots pemetrekseds.

#### Kontrole

Pacienti, kuri saņem pemetreksedu, jākontrolē pirms katras devas lietošanas, veicot pilnu asins analīzi, tajā skaitā nosakot leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Pirms katra ķīmijterapijas kursa jāpaņem asinis bioķīmiskām analizēm, lai novērtētu nieru un aknu darbību. Pirms jebkura ķīmijterapijas cikla uzsākšanas pacientiem jāatbilst šādiem kritērijiem: absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt  $\geq 1500$  šūnas/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaitam jābūt  $\geq 100000$  šūnas/mm<sup>3</sup>.

Kreatinīna klīrensam jābūt  $\geq 45$  ml/min.

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

#### Devas pielāgošana

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

<b>1. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – hematoloģiskā toksicitāte</b>	
Mazākais ANS < 500/mm <sup>3</sup> un mazākais trombocītu skaits ≥ 50000/mm <sup>3</sup>	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50000/mm <sup>3</sup> neatkarīgi no mazākā ANS	75% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
Mazākais trombocītu skaits < 50000/mm <sup>3</sup> ar asiņošanu <sup>a</sup> neatkarīgi no mazākā ANS	50% no iepriekšējās devas (gan Pemetrexed Pfizer, gan cisplatīnam)
<sup>a</sup> Šie kritēriji atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (VTK v2.0; NVI 1998) ≥ VTK 2. pakāpes asiņošanas definīcijai.	

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

<b>2. tabula – Devas pielāgošanas tabula Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīnam – nehematoloģiskā toksicitāte<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Pfizer deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatīna deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Jebkura 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, izņemot mukozītu	75% no iepriekšējās devas	75% no iepriekšējās devas
Jebkura caureja, kuras dēļ nepieciešama stacionāra (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
<sup>a</sup> Nacionālā vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998).		
<sup>b</sup> Izņemot neirotoksicitāti.		

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

<b>3. tabula – Pemetrexed Pfizer (monoterapijā vai kombinētā terapijā) un cisplatīna devas pielāgošanas tabula – neirotoksicitāte</b>		
<b>VTK<sup>a</sup> pakāpe</b>	<b>Pemetrexed Pfizer deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatīna deva (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% no iepriekšējās devas	100% no iepriekšējās devas
2	100% no iepriekšējās devas	50% no iepriekšējās devas
<sup>a</sup> Nacionālā vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998)		

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

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki pacienti*

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

#### *Pediātriskā populācija*

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

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

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

*Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

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

#### Lietošanas veids

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

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

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pemetrekseds var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (vai pancitopēniju) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir devu ierobežojoša toksicitāte. Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā nerodas kaulu smadzeņu nomākums, un pemetreksedu nedrīkst dot pacientiem, kamēr absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) nav atjaunojies  $\geq 1500$  šūnas/mm<sup>3</sup> līmenī un trombocītu skaits nav atjaunojies  $\geq 100000$  šūnas/mm<sup>3</sup> līmenī. Devu turpmākos ciklos samazina, ņemot vērā mazāko ANS, trombocītu skaitu un maksimālo nehematoloģisko toksicitāti, kas novērota iepriekšējā ciklā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir konstatēta mazāka toksicitāte un samazināta 3./4. pakāpes hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes, piemēram, neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un infekcijas ar 3./4. pakāpes neitropēniju sastopamība, ja iepriekš ir veikta ārstēšana ar folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu. Tādēļ visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pemetreksedu, jāiesaka lietot profilaktiski folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu, lai samazinātu ar ārstēšanu saistīto toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pētīts nepietiekams skaits 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 klīrens 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 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, hipernatremija).

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

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda 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 radās smagi kardiovaskulāri traucējumi, tajā skaitā miokarda infarkts, un cerebrāli traucējumi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā pemetrekseda terapijas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

### Palīgvielas

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur aptuveni 54 mg nātrija, kas atbilst 2,7% no PVO pieaugušajiem ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas jeb 2 g.  
Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur aptuveni 108 mg nātrija, kas atbilst 5,4% no PVO pieaugušajiem ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas jeb 2 g.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

Pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss  $\geq 80$  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 blakusparādību rašanos. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot lielas NPL devas vai acetilsalicilskābi vienlaicīgi ar pemetreksedu pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss  $\geq 80$  ml/min).

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

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

#### Mijiedarbība, kas bieži sastopama, lietojot visus citotoksiskos līdzekļus

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pemetreksdam iespējama ģenētiski kaitīga 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 grūtniecības laikā nav pieejami, bet pemetrekseds, tāpat kā citi antimetabolīti, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pemetreksedu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja 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 nelabvēlīgas ietekmes iespēju uz zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti. Terapijas ar pemetreksedu laikā jāpātrauc 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**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk saistībā ar pemetrekseda monoterapijas vai kombinētas terapijas lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām: kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar anēmiju, neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju; un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas izpaužas ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, aizcietējumu, faringītu, 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:  $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ; ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
sistēmas traucējumi			išēmija <sup>c</sup>			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija Intersticiāls pneimonīts <sup>b, d</sup>			
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 <sup>e</sup>			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis		Hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Ādas lobīšanās	Hiperpigmentācija Nieze <i>Erythema multiforme</i> Alopēcija Nātrene		Eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>b</sup> Toksiska epidermas nekrolīze <sup>b</sup> Pemfigoīds Bullozs dermatīts Iegūta bulloza epidermolīze Eritematoza tūska <sup>f</sup> Pseudocelulīts Dermatīts Ekzēma Prurigo	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts kreatinīna klīrenss Palielināta kreatinīna koncentrācija	Nieru mazspēja Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums				Nefrogēns <i>diabetes insipidus</i> Nieru kanāliņu nekroze

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Biežums nav zināms
	asinīs <sup>c</sup>					
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Drudzis Sāpes Tūska Sāpes krūškurvī Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi		Paaugstināts gamma glutamīltransferrāzes līmenis				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Starojuma izraisīts ezofagīts Starojuma izraisīts pneimonīts	Akūta iekaisuma reakcija iepriekš apstarotā vietā		

<sup>a</sup> ar neitropēniju vai bez tās

<sup>b</sup> dažos gadījumos ar letālu iznākumu

<sup>c</sup> dažkārt izraisa ekstremitāšu nekrozi

<sup>d</sup> kopā ar elpošanas nepietiekamību

<sup>e</sup> novērots tikai kombinācijā ar cisplatīnu

<sup>f</sup> galvenokārt kājās

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

#### 4.9. Pārdozēšana

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka pemetrekseds darbojas kā vairāku mērķu antifolāts, nomācot timidilāta sintāzi (TS), dihidrofolāta reduktāzi (DHFR) un 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 olbaltumu transportsistēmas palīdzību. Šūnā enzīma folipoliglutamāta sintēzes ietekmē pemetrekseds tiek ātri un efektīvi pārvērsts par poliglutamāta formām. Poliglutamāta formas paliek šūnā un ir pat vēl spēcīgāki TS un GARFT inhibitori. Poliglutamācija ir no laika un koncentrācijas atkarīgs process, kas notiek audzēja šūnās un mazākā mērā normālos audos. Poliglutamācijas metabolītiem ir palielināts intracelulārais pusperiods, kas izraisa ilgstošu zāļu iedarbību ļaundabīgās šūnās. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par pemetreksedu saturošajām atsauces zālēm visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pieteiktajām indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Klīniskā efektivitāte

#### Mezotelioma

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

Pētījuma laikā, lai mazinātu toksicitāti, pacienta terapijai pievienoja papildterapiju ar folskābi un B<sub>12</sub> vitamīnu mazās devās. Šī pētījuma primāro analīzi veica visu to pacientu populācijai, kas pēc nejaušības principa bija iedalīti ārstēšanas grupā pētījuma zāļu saņemšanai (randomizētie un ārstētie). Apakšgrupas analīzi veica pacientiem, kuri saņēma folskābes un B<sub>12</sub> 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, pleiras ļaundabīgas mezoteliomas gadījumā**

Efektivitātes raksturlielums	Randomizētie un ārstētie pacienti		Pacienti, kuri saņem pilnu papildterapiju	
	Pemetrekseds/ cisplatīns (N = 226)	Cisplatīns (N = 222)	Pemetrekseds/ cisplatīns (N = 168)	Cisplatīns (N = 163)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	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)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	0,001		0,008	
Laiks līdz neveiksmīgam ārstēšanas rezultātam (mēneši) (95% TI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
<i>Log rank</i> testa p vērtība <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs <sup>b**</sup> (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 <sup>a*</sup>	<0,001		<0,001	
Saīsinājums: TI = ticamības intervāls. <sup>a*</sup> p vērtība atspoguļo salīdzinājumu starp grupām. <sup>b**</sup> pemetrekseda/cisplatīna grupā randomizētie un ārstētie (N = 225) un pilnu papildterapiju (N = 167) saņēmušie pacienti.				

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

Nav pietiekami datu par pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, kuri ārstēti tikai ar pemetreksedu. Pemetrekseds 500 mg/m<sup>2</sup> devā tika pētīts kā vienīgais līdzeklis 64 iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušiem pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 14,1%.

#### NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, salīdzinot pemetreksedu un docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, konstatēta dzīvildzes ilguma mediāna 8,3 mēneši ar pemetreksedu ārstētiem pacientiem (pacientu skaits, kuriem bija paredzēta terapija (ITT – *intent to treat population*) n = 283) un 7,9 mēneši ar docetakselu ārstētiem pacientiem (ITT n = 288). Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. Nesīkšūnu plaušu vēža pēcterapijas histoloģijas ietekme uz kopējo dzīvildzi bija labāka pemetreksedam (salīdzinot ar docetakselu) gadījumos bez izteiktām plakanšūnu histoloģijām (n=399, 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, korigētā RA = 0,78; 95% TI = 0,61-1,00, p = 0,047), bet bija labāka docetakselam gadījumos ar plakanšūnu vēža histoloģiju (n = 172, 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, korigētā RA = 1,56; 95% TI = 1,08-2,26, p = 0,018). Histoloģiju apakšgrupās nebija klīniski nozīmīgu atšķirību saistībā ar pemetrekseda drošuma profilu.

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

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

	<b>Pemetrekseds</b>	<b>Docetaksels</b>
<b>Dzīvildze (mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna (m)	8,3	7,9
• 95% TI vidējai vērtībai	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RA	0,99	
• 95% TI RA	(0,82-1,20)	
• “Ne-mazvērtīgāks” p vērtība (RA)	0,226	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna	2,9	2,9
• RA (95% TI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Laiks līdz neveiksmīgai ārstēšanai (TTTF - mēneši)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediāna	2,3	2,1
• RA (95% TI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Atbildes reakcija (n: noteikts atbilstoši atbildes reakcijai)</b>	(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) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0 vai 1.

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

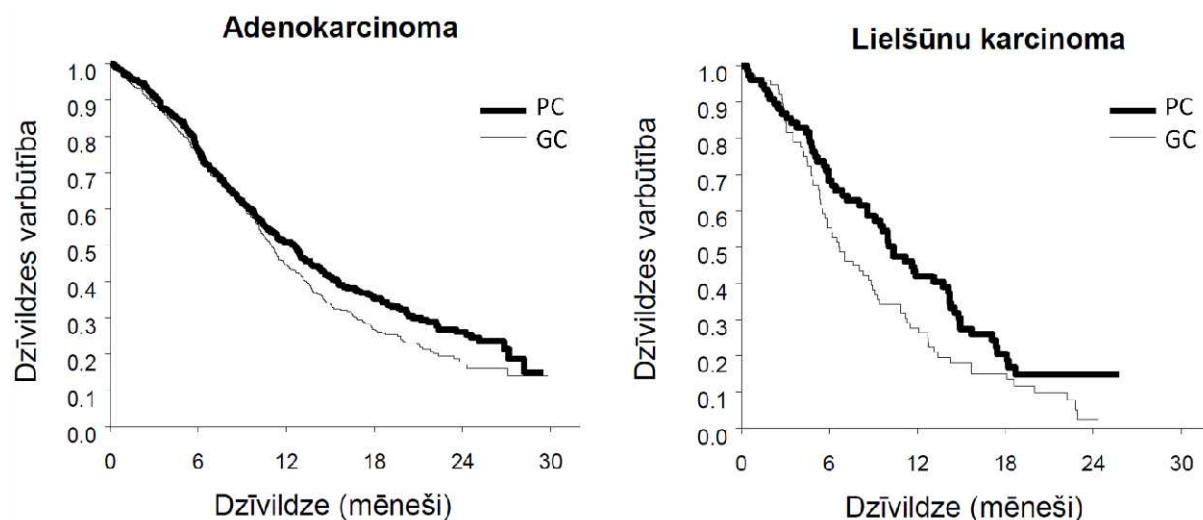
Dzīvildze bez slimības progresēšanas un vispārējais atbildes reakcijas rādītājs pētījuma grupās bija līdzīgi: dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 4,8 mēneši, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu, un 5,1 mēnesis, lietojot gemcitabīnu un cisplatīnu (koriģētā riska attiecība 1,04; 95% TI = 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 pēc nejaušības principa tika izraudzīti 400 no 1725 pacientiem).

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

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

ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas	Kopējā dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)				Koriģētā riska attiecība (RA) (95% TI)	“Nemazvērtīgāks” 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 <sup>a</sup> (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.						
<sup>a</sup> Statistiski nozīmīgi attiecībā uz “ne-mazvērtīgāks”, ar visu ticamības intervālu RA krietni zem “ne-mazvērtīgāks” robežas 1,17645 (p < 0,001).						

## Kapšana -Meijera diagrammas: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



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

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

### NSŠPV, uzturošā terapija

#### *JMEN*

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

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

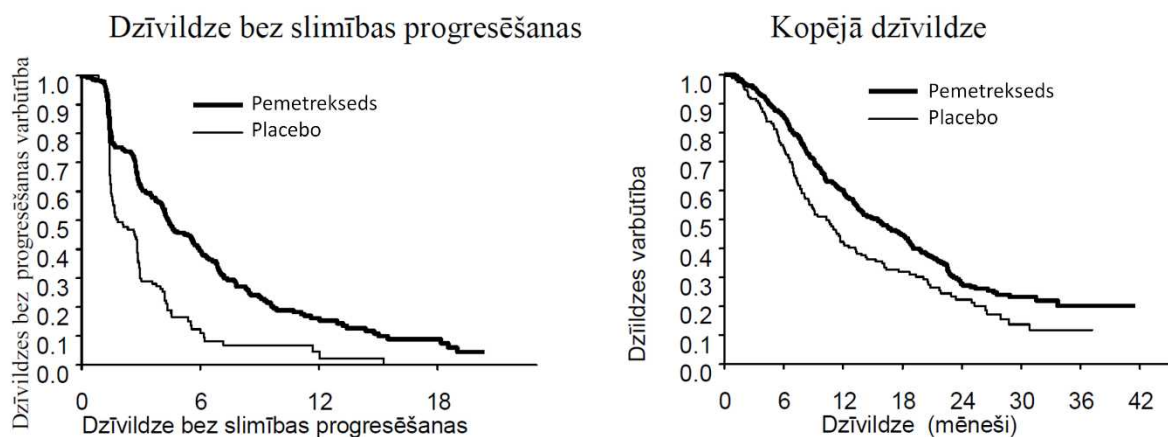
Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ( $n = 430$ , neatkarīgi novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā, riska attiecība = 0,47 (95% TI = 37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ( $n = 481$ ) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas

bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (risika attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

Nav novērotas klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma raksturojuma atšķirības histoloģijas apakšgrupās.

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



### **PARAMOUNT**

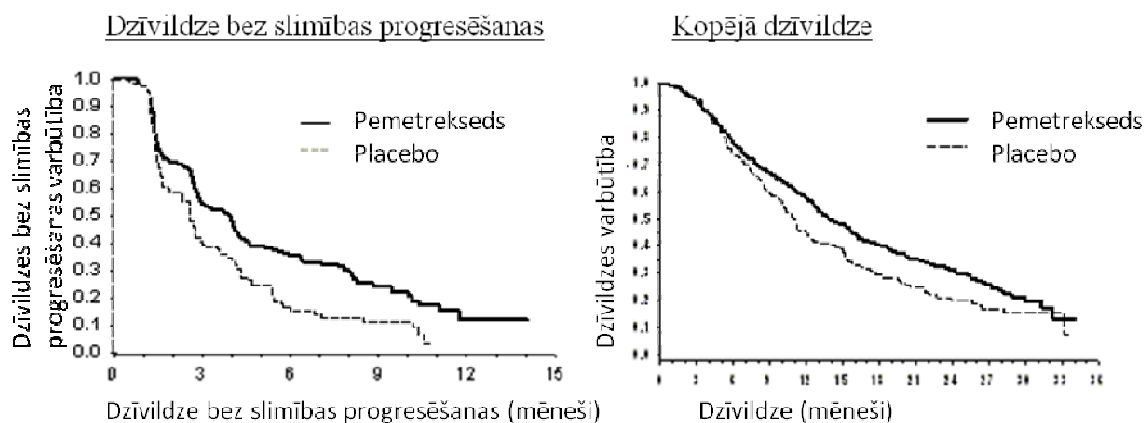
Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (PARAMOUNT), kurā tika salīdzināta turpmākas pemetrekseda balstterapijas plus BSC (n = 359) un placebo plus BSC (n = 180) efektivitāte un drošums pacientiem ar lokāli progresējošu (IIIB stadija) vai metastātisku (IV stadija)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

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

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (vidēji 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, risika attiecība = 0,78, 95% TI 0,64–0,96, p = 0,0195). Šīs dzīvildzes galīgās analīzes laikā pemetrekseda grupā 28,7 % pacientu bija dzīvi vai zaudēti novērošanai salīdzinājumā ar 21,7 %

placebo grupā. pemetrekseda relatīvā terapeitiskā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (arī atkarībā no slimības stadijas, atbildes reakcijas uz indukcijas terapiju, ECOG PS, smēķēšanas, dzimuma, histoloģiskajiem rezultātiem un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota nekoriģētajā OS un PFS analizē. 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 (riska attiecība 0,78, 95% TI 0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma attiecīgi 64,3% un 71,7% pemetreksedu un placebo grupas pacientu.

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



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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības pēc viena līdzekļa lietošanas novērtētas 426 vēža pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, ievadot 0,2 – 838 mg/m<sup>2</sup> devu 10 minūšu ilgas infūzijas veidā. Pemetrekseda līdzsvara koncentrācijas izkliedes tilpums ir 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* pētījumi liecina, ka aptuveni 81% pemetrekseda saistās ar plazmas olbaltumiem. Saistīšanos būtiski neietekmē dažādas pakāpes nieru darbības traucējumi. Pemetrekseds tiek pakļauts ierobežotam metabolismam aknās. Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu, 70 – 90% no lietotās devas tiek konstatēti nemainītā veidā urīnā pirmo 24 stundu laikā pēc lietošanas. *In vitro* pētījumi liecina, ka pemetreksedu aktīvi izdala OAT3 (organiskā anjona 3. transportviela).

Pemetrekseda kopējais sistēmiskais klīrenss ir 91,8 ml/min un plazmas eliminācijas pusperiods ir 3,5 stundas pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 90 ml/min). Klīrensa atšķirības pacientu vidū ir mērenas 19,3% apjomā. Pemetrekseda kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai. Pemetrekseda farmakokinētika ir vienāda vairākos ārstēšanas ciklos.

Pemetrekseda farmakokinētiskās īpašības neietekmē vienlaicīgi lietots cisplatīns. Iekšķīgi lietotas folskābes un intramuskulāri ievadīta B<sub>12</sub> vitamīna papildterapija neietekmē pemetrekseda farmakokinētiku.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Pemetrekseds nebija mutagēns ne *in vitro* hromosomu aberācijas testā Ķīnas kāmju 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**

Monotioglicerīns  
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

2 gadi.

#### Atšķaidītie šķīdumi

Pemetrekseda infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 24 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

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 – 8 °C temperatūrā.

### **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**

Caurspīdīgs 1. klases stikla flakons ar iekšējo slāni no silīcija dioksīda, brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija blīvi ar noplēšamu plastmasas vāciņu. Flakoni var būt ievietoti ONCO-TAIN aizsargplēvē.

Viens flakons satur 4 ml, 20 ml vai 40 ml koncentrāta.

#### Iepakojuma lielumi

1 × 4 ml flakons (100 mg/4 ml)

- 1 × 20 ml flakons (500 mg/20 ml)
- 1 × 40 ml flakons (1000 mg/40 ml)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

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

### Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā

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

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/15/1057/004  
EU/1/15/1057/005  
EU/1/15/1057/006

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 20. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 10. augusts

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

## **II PIELIKUMS**

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



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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 100 mg iepakojums

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
pemetrexed

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

Katrs flakons satur 100 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc šķīduma pagatavošanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, koncentrēta sālskābe, nātrija hidroksīds. (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā)

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

ONCO-TAIN

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.  
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

Lasiet instrukciju par pagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku.

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

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

EU/1/15/1057/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**100 mg flakona etiķete**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kastīte 500 mg iepakojums**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
pemetrexed

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

Katrs flakons satur 500 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc šķīduma pagatavošanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, koncentrēta sālsskābe, nātrija hidroksīds. (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

ONCO-TAIN

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.  
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

Lasiēt instrukciju par pagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

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

EU/1/15/1057/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

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**

**500 mg flakona etiķete**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 mg

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte 1000 mg iepakojums

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
pemetrexed

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

Katrs flakons satur 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Pēc šķīduma pagatavošanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, koncentrēta sālsskābe, nātrija hidroksīds. (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā)

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

ONCO-TAIN

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.  
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

Lasiēt instrukciju par pagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

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

EU/1/15/1057/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

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**

**1000 mg flakona etiķete**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
pemetrexed  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāizšķīdina un jāatšķaida.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1000 mg

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
pemetrexed

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

Viens ml satur pemetrekseda nātrija sāli, kas atbilst 25 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 4 ml satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 100 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 20 ml satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 500 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 40 ml satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 1000 mg pemetrekseda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: monotioglicerīns, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā)

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

1 flakons

ONCO-TAIN

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai. Pirms lietošanas jāatšķaida.

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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

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

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml flakons  
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml flakons  
EU/1/15/1057/006 1000 mg/40 ml flakons

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml sterils koncentrāts  
pemetrexed  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāatšķaida.

**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**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### **Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai pemetrexed**

**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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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 Pfizer un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas
3. Kā lietot Pemetrexed Pfizer
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemetrexed Pfizer
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Pemetrexed Pfizer un kādam nolūkam to lieto**

Pemetrexed Pfizer ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas**

**Nelietojiet Pemetrexed Pfizer šādos gadījumos:**

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

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer.

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 Pfizer. Ārsts var izlemt mainīt devu vai atlikt ārstēšanu atkarībā no Jūsu vispārējā stāvokļa un gadījumā, ja

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

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

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

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

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

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem, jo nav pieredzes par šo zāļu lietošanu bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Pemetrexed Pfizer**

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat 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. Ņemot vērā Jums plānoto pemetrekseda infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāsniedz padoms par to, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, jautājiet padomu ārstam vai farmaceitam, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

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

### **Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pastāstiet to ārstam. Jāizvairās no pemetrekseda lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada pemetrekseda lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar pemetreksedu un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

### **Barošana ar krūti**

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pasakiet to ārstam. Ārstēšanas ar pemetreksedu laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

### **Fertilitāte**

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu pemetrekseda lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ pemetrekseda 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. Pemetrexed Pfizer var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Lūdziet padomu ārstam par spermas iekonservēšanu pirms ārstēšanas sākšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Pemetrexed Pfizer satur nātriju**

*Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*

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

*Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*

Šīs zāles satur 54 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas atbilst 2,7% no pieaugušajiem ieteicamās maksimālās ar uzturu saņemamās nātrija dienas devas.

*Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*

Šīs zāles satur 108 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas atbilst 5,4% no pieaugušajiem ieteicamās maksimālās ar uzturu saņemamās nātrija dienas devas.

### 3. Kā lietot Pemetrexed Pfizer

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

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

Pemetrexed Pfizer lietošana kombinācijā ar cisplatīnu:

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Papildu zāles:

kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divas reizes dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Pfizer, Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1000 mikrogramu), kas Jums būs jālieto reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms pirmās Pemetrexed Pfizer devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc pēdējās Pemetrexed Pfizer devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B<sub>12</sub> vitamīna injekciju (1000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas un pēc tam aptuveni reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Pfizer terapijas kursiem). B<sub>12</sub> vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

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

### 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- drudzis vai infekcija (attiecīgi bieži vai ļoti bieži): ja Jums ir temperatūra 38 °C vai augstāka, svīšana vai infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepsis) 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 toksiskā epidermas nekrolīze);

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

Iespējamās pemetrekseda blakusparādības ir:

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis.

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

Acu sausums.

Acu asarošana.

Konjunktīvas (gļotāda, 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 buļļa aci.

Matu izkrišana.

Nātrene.



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

*Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

Sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.  
Insults.  
Insulta veids, kad ir 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 apvalka iekaisums un rētošanās 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 cispplatīnu).  
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 10000 cilvēkiem)*

Ādas un mīksto audu infekcijas.  
Stīvensa-Džonsona sindroms (smagas ādas un gļotādu reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai).  
Toksiskā 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, pūšļi un erozijas, kā arī rētu veidošanās.  
Apsārtums, sāpes un pietūkums, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs.  
Ādas un zemādas taukcaudu 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. Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, Jums tas pēc iespējas ātrāk jāpasaka ārstam.

**Ja Jums ir šaubas par kādu no blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu.**

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## **5. Kā uzglabāt Pemetrexed Pfizer**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes 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 un infūzijas šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot ledusskapī (temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C).

Pagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltenā vai zaļgandzeltenā krāsā, kas nelabvēlīgi neietekmē zāļu kvalitāti. Pirms parenterālu zāļu lietošanas, ir vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav redzamu daļiņu vai nav novērojama krāsas maiņa. Ja zālēs ir novērojamas daļiņas, tās nedrīkst lietot.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Pemetrexed Pfizer satur**

Aktīvā viela ir pemetrekseds (pemetrexed).

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: katrs flakons satur 100 miligramus pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: katrs flakons satur 500 miligramus pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: katrs flakons satur 1000 miligramus pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

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

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts (E421), sālsskābe (pH pielāgošanai) un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktu „Pemetrexed Pfizer satur nātriju”.

### **Pemetrexed Pfizer ārējais izskats un iepakojums**

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

Katrs iepakojums satur vienu flakonu ar 100 mg, 500 mg vai 1000 mg pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija hemipentahidrāta veidā).

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**Ražotājs**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

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

**BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

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

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

### **Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un iznīcināšanu**

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptikas tehniku.

2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Pfizer flakonu skaitu. Katrā flakonā ir vairāk pemetrekseda, lai nodrošinātu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.

3. Izšķīdiniet katru 100 mg flakona saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem. Tiek iegūts šķīdums, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

Izšķīdiniet katru 500 mg flakona saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem. Tiek iegūts šķīdums, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

Izšķīdiniet katru 1000 mg flakona saturu 40 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām bez konservantiem. Tiek iegūts šķīdums, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

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

4. Atbilstošs pagatavotā pemetrekseda šķīduma tilpums jāatšķaida līdz 100 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem un jāievada 10 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

5. Iepriekš norādītajā veidā sagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliiolefīna ievadīšanas sistēmām un infūzijas maisiem. Pemetrekseds nav saderīgs ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, arī Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.

6. Pirms lietošanas jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmie līdzekļi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, nelietojiet zāles.

7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai atlikušie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pemetrexed

**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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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 Pfizer un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas
3. Kā lietot Pemetrexed Pfizer
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pemetrexed Pfizer
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Pemetrexed Pfizer un kādam nolūkam to lieto**

Pemetrexed Pfizer ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas**

**Nelietojiet Pemetrexed Pfizer šādos gadījumos:**

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer.

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

vemšanu.

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

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

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

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

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem, jo nav pieredzes par šo zāļu lietošanu bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Pemetrexed Pfizer**

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat 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. Ņemot vērā Jums plānoto Pemetrexed Pfizer infūzijas datumu un/vai nieru stāvokli, ārstam Jums jāsniedz padoms par to, kādas zāles un kad Jūs varat lietot. Ja neesat pārliecināts, jautājiet padomu ārstam vai farmaceitam, vai kādas no Jūsu zālēm ir NPL.

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

### **Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pastāstiet to ārstam. Jāizvairās no Pemetrexed Pfizer lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, ko rada Pemetrexed Pfizer lietošana grūtniecības laikā. Ārstēšanas laikā ar Pemetrexed Pfizer un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode.

### **Barošana ar krūti**

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pasakiet to ārstam. Ārstēšanas ar pemetreksedu laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

### **Fertilitāte**

Vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu Pemetrexed Pfizer lietošanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas, tādēļ Pemetrexed Pfizer 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. Pemetrexed Pfizer var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Lūdziet padomu ārstam par spermas iekonservēšanu pirms ārstēšanas sākšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Pemetrexed Pfizer satur nātriju**

Viens 4 ml flakons satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā šīs zāles ir "nātriju nesaturošas".

Viens 20 ml flakons satur apmēram 54 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 2,7% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Viens 40 ml flakons satur apmēram 108 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 5,4% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

### 3. Kā lietot Pemetrexed Pfizer

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

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

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Papildu zāles:

kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divas reizes dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Pfizer, Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1000 mikrogramu), kas Jums būs jālieto reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms pirmās Pemetrexed Pfizer devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc pēdējās Pemetrexed Pfizer devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B<sub>12</sub> vitamīna injekciju (1000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Pfizer lietošanas un pēc tam aptuveni reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Pfizer terapijas kursiem). B<sub>12</sub> vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

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

### 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- drudzis vai infekcija (attiecīgi bieži vai ļoti bieži): ja Jums ir temperatūra 38 °C vai augstāka, svīšana vai infekcijas pazīmes (jo Jums var būt mazāk balto asins šūnu nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži). Infekcija (sepsis) 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 toksiskā epidermas nekrolīze);
- ja Jums rodas nogurums, gībšanas sajūta, viegls elpas trūkums vai ja Jūs izskatāties bāls (jo Jums var būt mazāk hemoglobīna nekā normā, kas ir novērojams ļoti bieži);



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

Iespējamās pemetrekseda blakusparādības ir:

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

Infekcija.

Faringīts (rīkles iekaisums).

Mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Mazs balto asins šūnu skaits.

Zems hemoglobīna līmenis.

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

Acu sausums.

Acu asarošana.

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

Plakstiņu pietūkums.

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

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

Nevienmērīgs sirds ritms.

Gremošanas traucējumi.

Aizcietējums.

Sāpes vēderā.

Aknas: paaugstināts aknās radušos vielu līmenis asinīs.

Pastiprināta ādas pigmentācija.

Niezoša āda.

Izsitumi uz ķermeņa – katrs plankums atgādina buļļa aci.

Matu izkrišana.

Nātrene.

Nieru darbības apstāšanās.

Nieru darbības pasliktināšanās.

Drudzis.

Sāpes.

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

*Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

Sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās.  
Insults.  
Insulta veids, kad ir 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 apvalka iekaisums un rētošanās 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 10000 cilvēkiem)*

Ādas un mīksto audu infekcijas.  
Stīvensa-Džonsona sindroms (smagas ādas un gļotādu reakcijas veids, kas var būt bīstams dzīvībai).  
Toksiskā 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 traušlums, pūšļi un erozijas, kā arī rētu veidošanās.  
Apsārtums, sāpes un pietūkums, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs.  
Ādas un zemādas taukaudu iekaisums (pseidocelulīts).  
Ādas iekaisums (dermatīts).  
Iekaisusi, niezoša, sarkana, plaisājoša un raupja āda.  
Intensīvi niezoši plankumi.

*Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*

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

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

Ja Jums ir šaubas par kādu no blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz

iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Pemetrexed Pfizer

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Infūziju šķīdums: Pemetrekseda infūzijas šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. 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 – 8°C temperatūrā.

Pirms parenterālu zāļu lietošanas, ir vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav redzamu daļiņu vai nav novērojama krāsas maiņa. Ja zālēs ir novērojamas daļiņas, tās nedrīkst lietot.

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

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Pemetrexed Pfizer satur

Aktīvā viela ir pemetrekseds. Viens mililitrs koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 25 mg pemetrekseda. Pirms ievadīšanas veselības aprūpes speciālistam ir jāveic tālāka atšķaidīšana.

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 100 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 20 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 500 mg pemetrekseda.

Viens flakons ar 40 ml koncentrāta satur pemetrekseda dinātrija sāli, kas atbilst 1000 mg pemetrekseda.

Citas sastāvdaļas ir monotioglicerīns, nātrija hidroksīds (pH korekcijai) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Pemetrexed Pfizer satur nātriju".

### Pemetrexed Pfizer ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Pfizer koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens vai zaļgandzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām, stikla flakonā.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu ar 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml vai 1000 mg/40 ml pemetrekseda (pemetrekseda dinātrija sāls veidā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**Ražotājs**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

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

**BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

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

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

### **Norādījumi par lietošanu, rīkošanos un iznīcināšanu**

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

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