

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens pulvera flakons satur 100 mg pemetrekseda (nātrija sāls veidā) (*pemetrexed*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens pulvera flakons satur apmēram 11 mg nātrija.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens pulvera flakons satur 500 mg pemetrekseda (nātrija sāls veidā) (*pemetrexed*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens pulvera flakons satur apmēram 54 mg nātrija.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Viens pulvera flakons satur 1000 mg pemetrekseda (nātrija sāls veidā) (*pemetrexed*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens pulvera flakons satur apmēram 108 mg nātrija.

Pēc sagatavošanas (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 pelēki balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

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

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

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

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

Devas

Pemetrexed Sandoz kombinācijā ar cisplatīnu

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

Pemetrexed Sandoz monoterapijā

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

Premedikācijas shēma

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

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

Kontrole

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

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

Devas pielāgošana

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

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

^aŠie kritēriji atbilst Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (VTK v2.0; NVI 1998) ≥ 2. smaguma pakāpes asiņošanas definīcijai.

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

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

^aNacionālā Vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK v2.0; NVI 1998).

^b Izņemot neirotoksicitāti.

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

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

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

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

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

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

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

Pemetrekseds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Klīniskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klirensu ≥ 45 ml/min nebija nepieciešama cita veida devas pielāgošana kā tikai tā, kas ieteikta visiem pacientiem. Dati par pemetrekseda lietošanu pacientiem ar kreatinīna klirensu mazāku par 45 ml/min nav pietiekami, tādēļ pemetrekseda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietošanas veids

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Bērnu barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

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

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

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

Lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā par akūtu nieru mazspēju. Daudziem pacientiem, kuriem radās šādi traucējumi, bija nieru darbības traucējumu riska faktori, tai skaitā dehidratācija, hipertensija vai diabēts anamnēzē. Pēcregistrācijas periodā, lietojot pemetreksedu vienu pašu vai kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots arī par nefrogēnu bezcukura diabētu un nieru tubulāru nekrozi. Vairums no šīm blakusparādībām izzuda pēc pemetrekseda lietošanas pārtraukšanas. Pacienti regulāri jākontrolē, vai nav akūta tubulāra nekroze, pavājināta nieru darbība un nefrogēna bezcukura diabēta pazīmes un simptomi (piemēram, hipernatrēmija).

Šķidruma trešajā telpā, piemēram, izsvīduma pleirā vai ascīta, ietekmē uz pemetreksedu nav pilnīgi noskaidrota. Pemetrekseda 2. fāzes pētījumā 31 pacientam ar norobežotu audzēju un stabilu šķidruma tilpumu trešajā telpā nebija atšķirības pēc pemetrekseda devas, standartizētā koncentrācijā plazmā vai klīrensā, salīdzinot ar pacientiem bez šķidruma uzkrāšanās trešajā telpā. Tādēļ ir jāapsver trešās telpas šķidruma uzkrāšanās drenāža pirms ārstēšanas ar pemetreksedu, bet tā var arī nebūt nepieciešama.

Kombinācijā ar cisplatīnu lietota pemetrekseda kuņģa-zarnu trakta toksicitātes dēļ novēroja smagu dehidratāciju. 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, tai skaitā miokarda infarkts, un cerebrovaskulāri traucējumi. Vairumam pacientu, kuriem novēroja šos traucējumus, jau iepriekš bija kardiovaskulāri riska faktori (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

Palīgvielas

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķidruma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur 108 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 5,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

Visiem citotoksiskiem līdzekļiem kopīga mijiedarbība

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

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

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

Paaugstināts risks ir pacientiem, kuriem jau ir pamatslimības nomākta imunitāte. Izmantojiet inaktivētās vakcīnas (poliomielīts), ja tādas ir (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 reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pemetreksdu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Dzimumbriedumu sasniegušiem vīriešiem ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl līdz 3 mēnešiem pēc tam.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pemetrekseds izdalās cilvēka pienā, un nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz bērnu, kurš barots ar krūti. Pemetreksda terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Izmantota šāda biežuma klasifikācija:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

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

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

^a ar un bez neitropēnijas

^b dažos gadījumos letāls

^c dažreiz izraisa ekstremitāšu nekrozi

^d ar elpošanas mazspēju

^e novērots tikai lietojot kopā ar cisplatīnu

^f galvenokārt apskējās ekstremitātēs

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: folskābes analogi, ATK kods: L01BA04.

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

In vitro pētījumos ir novērots, ka pemetrekseds darbojas kā daudzvērtīgu iedarbības folātu antagonists, kas inhibē timidilātsintāzi (TS), dihidrofolātreduktāzi (DHFR) un glicinamīda ribonukleotīdu formiltransferāzi (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 atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus pemetreksedam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pieteiktajās indikācijās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Mezotelioma

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

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

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

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

Saīsinājums: TI – ticamības intervāls.

* p vērtība attiecas uz salīdzinājumu starp grupām.

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

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

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

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

NSŠPV, otrās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā, lai salīdzinātu pemetrekseda un docetaksela lietošanu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV pēc iepriekšējās ķīmijterapijas, ir novērots, ka ar pemetreksedu ārstētajiem pacientiem (ārstēšanai paredzētā (*intent-to-treat* - ITT) populācijā n = 283) dzīvildzes mediāna bija 8,3 mēneši, bet ar docetakselu ārstētajiem pacientiem (ITT populācijā n = 288) dzīvildzes mediāna bija 7,9 mēneši. Iepriekšējā ķīmijterapijā nebija iekļauts pemetrekseds. NSŠPV histoloģijas ietekmes uz terapeitisko efektu saistībā ar kopējo dzīvildzi analīze liecināja par pemetrekseda pārākumu salīdzinājumā ar docetakselu, izņemot pārsvarā plakanšūnu histoloģijas gadījumus (n = 399; 9,3, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem, koriģētā riska attiecība (RA) = 0,78, 95 % TI = 0,61–1,00, p = 0,047), un par docetaksela pārākumu plakanšūnu karcinomas histoloģijas gadījumos (n = 172; 6,2, salīdzinot ar 7,4 mēnešiem, koriģētā RA = 1,56, 95 % TI = 1,08–2,26, p = 0,018). Histoloģijas apakšgrupās klīniski nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības netika novērotas.

Viena atsevišķa, randomizēta, 3. fāzes, kontrolēta pētījuma ierobežotie klīniskie dati liecina, ka pemetrekseda efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi un dzīvildzi bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar docetakselu (n = 141), un pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar docetakselu (n = 540), ir līdzīga.

6. tabula. Pemetrekseda efektivitāte salīdzinājumā ar docetaksela efektivitāti NSŠPV – ITT populācija

	Pemetrekseds	Docetaksels
Dzīvildze (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediāna (mēn.)	8,3	7,9
• Mediānas 95 % TI	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
• RA	0,99	
• RA 95 % TI	(0,82–1,20)	
• Līdzvērtības p vērtība (RA)	0,226	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediāna	2,9	2,9
• RA (95 % TI)		
	0,97 (0,82–1,16)	
Laiks līdz terapijas neveiksmei (TTTF, mēneši)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediāna	2,3	2,1
• RA (95 % TI)	0,84 (0,71–0,997)	
Atbildes reakcija (n – pacienti ar atbildes reakciju)	(n = 264)	(n = 274)
• Atbildes reakcijas rādītājs (%) (95 % TI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabila slimība (%)	45,8	46,4
Saīsinājumi: TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; ITT – pacienti, kuriem bija paredzēta terapija; n – kopējais populācijas lielums.		

NSŠPV, pirmās izvēles terapija

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3. fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināta pemetrekseda un cisplatīna lietošana ar gemcitabīna un cisplatīna lietošanu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku (IIIb vai IV stadijas) nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), konstatēja, ka, lietojot pemetreksedu un cisplatīnu (populācija, kurai bija paredzēta terapija (ITT) n = 862), tika sasniegts primārais mērķa kritērijs un uzrādīta gemcitabīnam un cisplatīnam (ITT n = 863) līdzīga klīniskā efektivitāte attiecībā uz kopējo dzīvildzi (koriģētā riska attiecība 0,94; 95% TI = 0,84-1,05). Visiem šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ECOG rādītājs bija 0. vai 1.

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

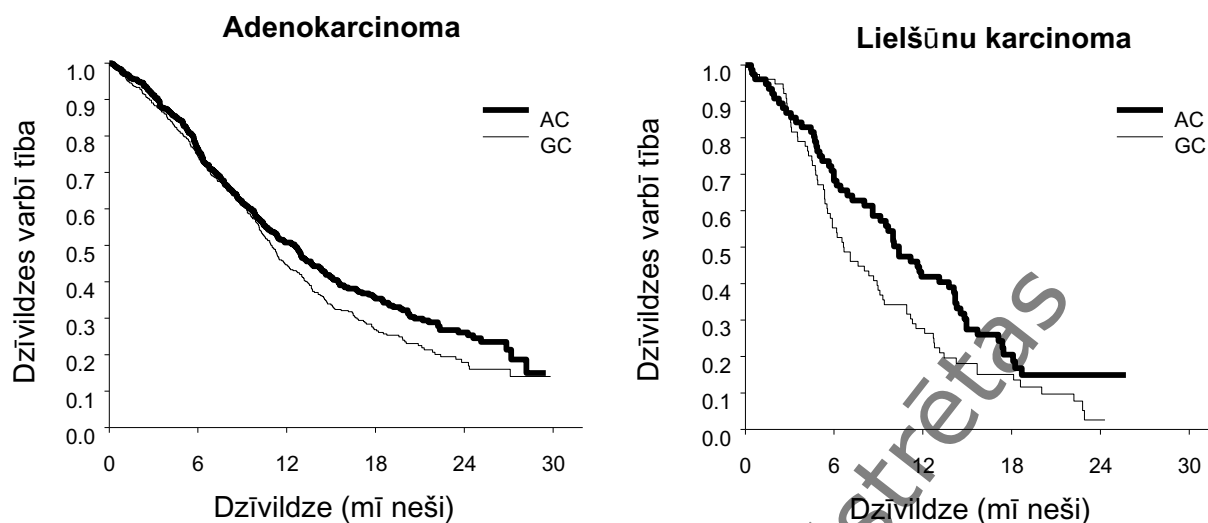
7. tabula. Pemetrekseda+ cisplatīna efektivitāte salīdzinājumā ar gemcitabīnu + cisplatīnu pirmās izvēles terapijā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi – ITT populācija un histoloģijas apakšgrupas

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

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

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

Kaplana-Meiera līknes: kopējā dzīvildze atkarībā no histoloģijas



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

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

NSŠPV, uzturoša terapija

JMEN

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (JMEN) tika salīdzināta uzturošā terapija ar pemetreksedu un labākās atbalsta aprūpes (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo plus BSC ($n = 222$) pacientiem ar lokāli 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 uzturošu terapiju līdz slimības progresēšanai. Efektivitāte un drošums tika noteikts no randomizācijas brīža pēc pirmās izvēles (indukcijas) terapijas pabeigšanas. Pacienti vidēji saņēma 5 uzturošās terapijas ciklus ar pemetreksedu un 3,5 ciklus ar placebo. Kopumā 213 pacienti (48,3%) pabeidza ≥ 6 pemetrekseda terapijas cikliem un kopumā 103 pacienti (23,4%) pabeidza ≥ 10 cikliem.

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

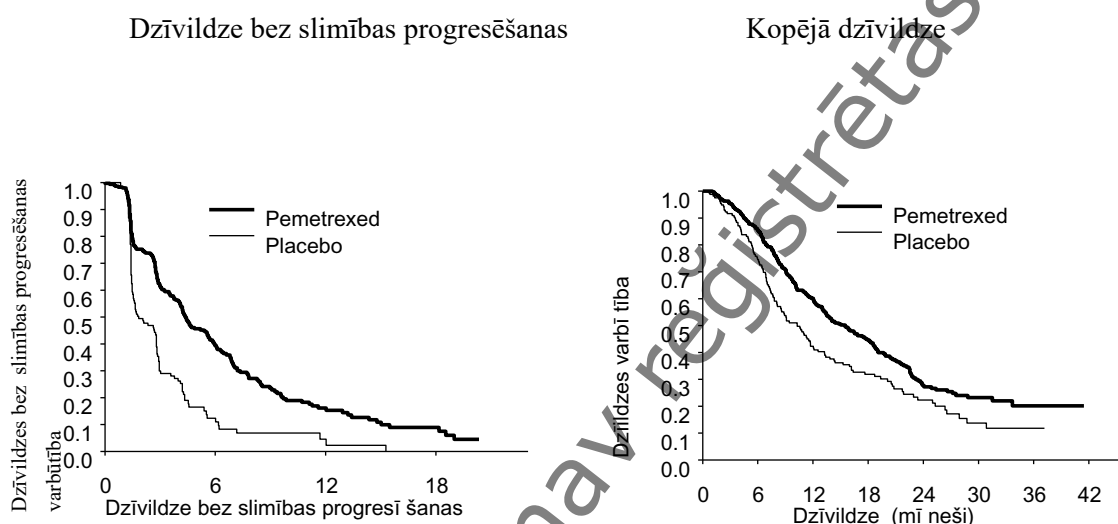
Tāpat kā citos pemetrekseda pētījumos, arī JMEN tika novērota efektivitātes atšķirība atbilstoši NSŠPV histoloģijai. Pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ($n = 430$, neatkarīgi novērtēta populācija) mediānā PFS bija 4,4 mēneši pemetrekseda grupā un 1,8 mēneši placebo grupā,

riska attiecība = 0,47 (95% TI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas ($n = 481$) bija 15,5 mēneši pemetrekseda grupā un 10,3 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,70 (95% TI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Iekļaujot indukcijas fāzi, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem ar NSŠPV bez izteiktas plakanšūnu histoloģijas bija 18,6 mēneši pemetrekseda grupā un 13,6 mēneši placebo grupā (riska attiecība = 0,71 (95% TI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

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

Klīniskas nozīmīgas pemetrekseda drošuma profila atšķirības histoloģijas apakšgrupās nenovēroja.

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



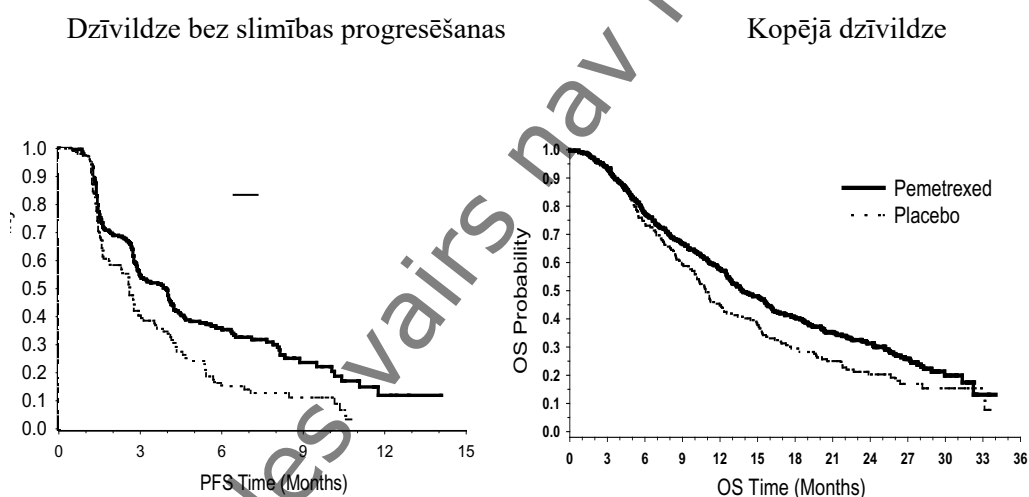
PARAMOUNT

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

Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju un pierādīja statistiski nozīmīgu PFS rādītāju uzlabošanos pemetrekseda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (n = 472, neatkarīgi novērtētā populācija; mediāna bija attiecīgi 3,9 mēneši un 2,6 mēneši) (risika attiecība = 0,64, 95 % TI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Neatkarīgs pacientu skenēšanas attēlu novērtējums apstiprināja pētnieka veiktā PFS vērtējuma rezultātus. Randomizētajiem pacientiem, nosakot no pemetrekseda un pirmās izvēles cisplatīna indukcijas terapijas sākuma, pētnieka noteiktās PFS mediāna bija 6,9 mēneši pemetrekseda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā (risika attiecība = 0,59; 95 % TI = 0,47–0,74).

Pēc indukcijas terapijas ar pemetreksedu un cisplatīnu (4 cikliem) ārstēšana ar pemetreksedu bija statistiski pārāka par placebo attiecībā uz OS (mediāna 13,9 mēneši salīdzinājumā ar 11,0 mēnešiem, 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, histoloģijas un vecuma) un līdzīga tai, kas novērota nekoriģētajā OS un PFS analīzē. Pemetrekseda grupā viena un divu gadu dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 58 % un 32 % salīdzinājumā ar 45 % un 21 % pacientiem placebo grupā. Kopš tika 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 (risika attiecība 0,78, 95 % TI 0,64–0,96). Pēc pētījuma terapiju saņēma attiecīgi 64,3 % un 71,7 % pemetrekseda un placebo grupas pacientu.

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



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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

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

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

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

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

Pētījumi pemetrekseda kancerogēnisko īpašību novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

2 gadi.

Izšķīdinātie un infūziju šķīdumi

Pagatavoto Pemetrexed Sandoz šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta, četru dienu garumā uzglabājot 2–8 °C temperatūrā un četru dienu garumā uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

Pemetrexed Sandoz infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta, četru dienu garumā uzglabājot 2–8 °C temperatūrā un divu dienu garumā uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, šim laikam, šķīdumu uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

10 ml tilpuma caurspīdīga 1. tipa stikla flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni, uzskrūvējamu alumīnija vāciņu un noraujamu alumīnija vāciņu. Flakonā 100 mg pemetrekseda.

Viens flakons iepakojumā ar plastmasas aizsargapvalku.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

50 ml tilpuma caurspīdīga 1. tipa stikla flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni, uzskrūvējamu alumīnija vāciņu un noraujamu alumīnija vāciņu. Flakonā 500 mg pemetrekseda.

Viens flakons iepakojumā ar plastmasas aizsargapvalku.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

100 ml tilpuma caurspīdīga 1. tipa stikla flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni, uzskrūvējamu alumīnija vāciņu un noraujamu alumīnija vāciņu. Flakonā 1000 mg pemetrekseda.

Viens flakons iepakojumā ar plastmasas aizsargapvalku.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptiku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Sandoz flakonu skaitu. Katrs flakons satur vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Izšķīdiniet 100 mg flakonu saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām (bez konservantiem), iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

Izšķīdiniet 500 mg flakonu saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām (bez konservantiem), iegūstot šķīdumu, kas satur 25 mg/ml pemetrekseda.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

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

Viegli groziet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Iegūtais šķīdums ir dzidrs un tā krāsa ir no bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenai, kas nelabvēlīgi neietekmē zāļu kvalitāti. Pagatavotā šķīduma pH ir 6,6 – 7,8. **Nepieciešama turpmāka atšķaidīšana.**

4. Nepieciešamais pagatavotā pemetrekseda šķīduma daudzums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml tilpumam. Atšķaidīšanai var izmantot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (bez konservanta) vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām (bez konservanta). Atšķaidītais šķīdums jāievada 10 minūšu ilgās infūzijas veidā.
5. Iepriekš norādītajā veidā pagatavotie pemetrekseda infūziju šķīdumi ir saderīgi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisiņiem.
6. Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet zāles.

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 gļotādām, noskalojiet tās kārtīgi ar ūdeni. Pemetrekseds nav čūlas veidojošs līdzeklis. Specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 18. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 19. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, 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 ZĀLU LIETOŠANU.**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A – 4866 Unterach
Austrija

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
A - 4866 Unterach
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovškova57
SI -1526 Ljubljana
Slovēnija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

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

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu (E421), sāļsskābi un nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai)

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Lai uzzinātu sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku, izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1037/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. Līdz
Lai uzzinātu sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku, izlasiet lietošanas instrukciju.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

Katrs flakons satur 500 mg pemetrekseda (nātrija sāls veidā).

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu (E421), sāļsskābi un nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai)

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Lai uzzinātu sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku, izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1037/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS METODE

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 KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed

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

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

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur 25 mg/ml pemetrekseda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu, sālsskābi un nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai)

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM neredzamā un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Lai uzzinātu sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku, izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1037/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
pemetrexed
Intravenozai lietošanai pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1000 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

Pemetrexed

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Pemetrexed Sandoz un kādam nolūkam tās lieto

Pemetrexed Sandoz ir zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai.

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Pemetrexed Sandoz lietošanas

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pemetrexed Sandoz saņemšanas 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 Sandoz.

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

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

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

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Pemetrexed Sandoz

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

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to ārstam. Ārstēšanas ar Pemetrexed Sandoz laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Pemetrexed Sandoz satur nātriju

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

3. Kā lietot Pemetrexed Sandoz

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

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

Pemetrexed Sandoz lietošana kombinācijā ar cisplatīnu

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

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Papildus zāles

Kortikosteroīdi: ārsts Jums parakstīs steroīdu tabletes (kas atbilst 4 miligramiem deksametazona divreiz dienā), kas Jums būs jālieto dienu pirms ārstēšanas ar Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz lietošanas laikā ārsts Jums parakstīs iekšķīgi folskābi (vitamīnu) vai folskābi saturošus multivitamīnus (350 – 1000 mikrogramu), kas Jums būs jālieto vienu reizi dienā. Jums jālieto vismaz 5 devas 7 dienas pirms Pemetrexed Sandoz pirmās devas lietošanas. Jums jāturpina lietot folskābi 21 dienu pēc Pemetrexed Sandoz pēdējās devas lietošanas. Jūs saņemsiet arī B₁₂ vitamīna injekciju (1000 mikrogrami) nedēļu pirms Pemetrexed Sandoz lietošanas un pēc tam aptuveni vienu reizi 9 nedēļās (atbilstoši 3 Pemetrexed Sandoz terapijas kursiem). B₁₂ vitamīns un folskābe Jums tiek nozīmēti, lai samazinātu iespējamo pretvēža terapijas toksisko ietekmi.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums ir smagi izsitumi, nieze vai bullas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);

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

Lietojot Pemetrexed Sandoz, iespējamās blakusparādības ir šādas.

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

- infekcija
- faringīts (iekaisis kakls)
- mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits
- mazs balto asins šūnu skaits;
- zems hemoglobīna līmenis;
- caureja;
- vemšana;
- sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas mutē;
- slikta dūša;
- ēstgribas zudums;
- nogurums (nespēks);
- izsitumi uz ādas;
- ādas lobīšanās
- asinsanalīžu vērtību novirzes, kas liecina par nieru darbības traucējumiem.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins infekcija.
- drudzis ar mazu neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaitu.
- mazs trombocītu skaits.
- alerģiska reakcija.
- ķermeņa šķidrumu zudums.
- garšas sajūtas pārmaiņas.
- kustību nervu bojājums, kas var izraisīt muskuļu vājumu un atrofiju, galvenokārt rokās un kājās.
- sensoro nervu bojājumu dēļ ir iespējams sajūtu zudums, dedzinošas sāpes un nestabila gaita.
- reibonis.
- konjunktīvas (membrānas, kas izklāj plakstiņus un sedz acs baltumu) iekaisums vai pietūkums.
- acu sausums.
- acu asarošana.
- konjunktīvas (membrāna, kas izklāj plakstiņus un sedz acs baltumu) un radzenes (caurspīdīgais slānis varavīksnenes un acs zīlītes priekšā) sausums.
- plakstiņu pietūkums.
- acu bojājumi, ko pavada acu sausums, asarošana, kairinājums un/vai sāpes.
- sirds mazspēja (stāvoklis, kas ietekmē sirds muskuļu sūkņēšanas spēku).
- nevienmērīgs sirds ritms.
- gremošanas traucējumi.
- aizcietējums.
- sāpes vēderā.
- aknas: paaugstināts aknās radušos vielu līmenis asinīs.
- pastiprināta ādas pigmentācija.
- niezoša āda.
- izsitumi uz ķermeņa – katrs plankums atgādina bulļa aci.
- matu izkrišana.

- nātrene.
- nieru darbības apstāšanās.
- nieru darbības pasliktināšanās.
- drudzis.
- sāpes.
- pārmērīgi liels šķidruma daudzums ķermeņa audos, kas izraisa pietūkumu.
- sāpes krūtīs.
- gremošanas sistēmas gļotādu iekaisums un čūlošanās

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

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

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Jums var būt jebkuri šeit minētie simptomi un/vai stāvokļi. Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts, ja parādās kāda no šīm nevēlamajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Sandoz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma (Der. līdz).

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc izšķīdināšanas un infūzijas

Pagatavoto Pemetrexed Sandoz šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta, četru dienu garumā uzglabājot 2–8 °C temperatūrā un četru dienu garumā uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

Pemetrexed Sandoz infūzijas šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta, četru dienu garumā uzglabājot 2–8 °C temperatūrā un divu dienu garumā uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa šīs zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek nekavējoties izlietotas, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, šis laiks, šķīdumu uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

Nelietot šīs zāles, ja redzamas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pemetrexed Sandoz satur

- Aktīvā viela ir pemetrekseds.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: katrā flakonā ir 100 miligramu pemetrekseda (nātrija sāls veidā).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: katrā flakonā ir 500 miligramu pemetrekseda (nātrija sāls veidā).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: katrā flakonā ir 1000 miligramu pemetrekseda (nātrija sāls veidā).

- Pēc izšķīdināšanas pemetrekseda daudzums šķīdumā ir 25 mg/ml. 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 Sandoz satur nātriju").

Pemetrexed Sandoz ārējais izskats un iepakojums

Pemetrexed Sandoz ir stikla flakonā iepakots pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tas ir balts vai iedzeltens liofilizēts pulveris.

Katrā Pemetrexed Sandoz iepakojumā ir viens flakons ar plastmasas aizsargapvalku. Flakonā ir 100 mg, 500 mg vai 1000 mg pemetrekseda.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austrija

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovēnija

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
стр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.,
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureş
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

1. Pemetrekseda šķīdināšanas un turpmākas atšķaidīšanas laikā ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā ievērojiet aseptiku.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Pemetrexed Sandoz flakonu skaitu. Katrā flakonā ir vairāk pemetrekseda, lai atvieglotu uz etiķetes norādītā daudzuma iegūšanu.
3. **Pemetrexed Sandoz 100 mg:**
izšķīdiniet 100 mg flakona saturu 4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām (bez konservanta), iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.
Pemetrexed Sandoz 500 mg:
izšķīdiniet 500 mg flakona saturu 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām (bez konservanta), iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

Izšķīdiniet 1000 mg flakona saturu 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīduma (bez konservanta), iegūstot šķīdumu, kas satur pemetreksedu 25 mg/ml.

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

4. Nepieciešamais pagatavotā pemetrekseda šķīduma daudzums tālāk jāatšķaida līdz 100 ml tilpumam. Atšķaidīšanai var izmantot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (bez konservanta) vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām (bez konservanta). Atšķaidītais šķīdums jāievada 10 minūšu ilgās infūzijas veidā.
5. Iepriekš norādītajā veidā pagatavoti pemetrekseda infūzijas šķīdumi ir sadēriģi ar polivinilhlorīda un poliolefīna ievadīšanas sistēmām un i.v. infūzijas maisīņiem. Pemetrekseds nav sadēriģis ar šķīdinātājiem, kas satur kalciju, arī Ringera laktāta šķīdumu injekcijām un Ringera šķīdumu injekcijām.
6. Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, neievadiet zāles.
7. Pemetrekseda šķīdumi ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Brīdinājumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Tāpat kā ar citiem iespējami toksiskiem pretvēža līdzekļiem, strādājot ar pemetrekseda šķīdumiem infūzijām un tos gatavojot, jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus. Ja pemetrekseda šķīdums ir nokļuvis uz ādas, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja pemetrekseda šķīdums ir nokļuvis uz glotādas, tā rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Pemetrekseds neizraisa ādas čūlas. Specifiska antidota pemetrekseda ekstravazācijas gadījumā nav. Dažos gadījumos ziņots par pemetrekseda ekstravazāciju, ko pētnieki nevērtēja kā nopietnu. Ekstravazācija jāārstē atbilstoši vietējai standarta praksei, tāpat kā lietojot citus čūlas neveidojošus līdzekļus.