

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriga vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga vial sisaldab ligikaudu 11 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatuvalge lüofiliseeritud pulber.

Valmistatud lahuse pH on 6,6...7,8.

Valmistatud lahuse osmolaalsus on 230...270 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maliigne mesoteliom

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kellel esineb mitteresetseeritav pleura maliigne mesoteliom.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

CIAMBRA monoterapia on näidustatud lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

CIAMBRA monoterapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CIAMBRA't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine:

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga

CIAMBRA soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks

on 75 mg/m² KP, mida infundeeritakse kahe tunni jooksul, ligikaudu 30 minutit pärast pemetrekseedi infusiooni lõpetamist, 21-päevase tsükli esimesel päeval. Enne ja/või pärast tsisplatiini manustamist peavad patsiendid saama sobivat antiemeetilist ravi ja piisavalt vedelikku (vt ka tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

CIAMBRA monoterapiana

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast eelnevat keemiaravi, on CIAMBRA soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Premedikatsiooni skeem

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada kortikosteroidi. Kortikosteroidi annus peab vastama 4 mg deksametasoonile, suu kaudu, kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust, ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgnevat B₁₂-vitamiini süste võib teha pemetrekseedi annustamise päeval.

Jälgimine

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\ 000$ rakku/mm³. Kreatiini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min. Üldbilirubiin peab olema $\leq 1,5$ korda normi ülemisest piirist. Alkaalne fosfataas (AP), aspartaataminotransferaas (ASAT või SGOT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda normi ülemisest piirist. AP, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

Annuse kohandamine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taasalustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad CIAMBRA monoterapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel CIAMBRA (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta — hematoloogiline toksilisus	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv $\geq 50\ 000$ /mm ³	75 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\ 000$ /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\ 000$ /mm ³ koos verejooksuga ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).

^aNeed kriteeriumid vastavad NCI (*National Cancer Institute*) toksilisuse üldiste kriteeriumide (*Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) definitsioonile \geq CTC 2. astme verejooks.

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3 . aste (välja arvatud neurotoksilisus),

tuleb CIAMBRA ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taasalustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

Tabel 2 – Annuse muutmise tabel CIAMBRA (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta - mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	CIAMBRA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest

^aNCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b välja arvatud neurotoksilisus

Neurotoksilisuse korral soovitatakse CIAMBRA ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – CIAMBRA (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – neurotoksilisus		
CTC^a aste	CIAMBRA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0...1	100 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest
2	100 % eelmisest annusest	50 % eelmisest annusest

^a NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

CIAMBRA ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kliinilised uuringud ei ole näidanud, et 65-aastased ja vanemad patsiendid oleksid kõrvaltoimetest enam ohustatud kui nooremad. Annuseid ei ole vaja vähendada teisiti kui noorematel patsientidel.

Lapsed

Puudub CIAMBRA asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid (standardne Cockcrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna Tc99m-DPTA seerumi kliirensi meetodil)

Pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatuna neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga ≥ 45 ml/min rohkem annuse kohandamisi kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid. Pemetrekseedi kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on seni andmeid puudulikult, mistõttu seda ravimit neil ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) või üldbilirubiini ning pemetrekseedi farmakokineetika vahel ei ole täheldatud mingeid seoseid. Kuid maksakahjustusega patsiente, kellel on bilirubiin $> 1,5$ korda normi ülemisest piirist ja/või aminotransferaas $> 3,0$ korda normi ülemisest piirist (ilma maksa metastaasideta) või $> 5,0$ korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

Manustamisviis

CIAMBRA on intravenoosseks manustamiseks. CIAMBRA tuleb manustada intravenoosse

infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

CIAMBRA käsitlemiseks ettevaatusabinõud vt lõik 6.6.

Juhised CIAMBRA manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisus nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida ning pemetrekseedi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklike annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsükli tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehmatoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B₁₂-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehmatoloogiliste toksilisuste, sh neutropeenia, febrilise neutropeenia ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenia vähenemist. Seega tuleb kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada foolhapet ja B₁₂-vitamiini (vt lõik 4.2).

Eelnevalt kortikosteroidravi mittedaanud patsientidel on täheldatud nahareaktsioone. Eelravi deksametasooniga (või selle ekvivalendiga) võib vähendada nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

Kuna uuritud patsientide hulk kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on ebapiisav, siis pemetrekseedi ei soovitata nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.2).

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaksid hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVR) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedravile määratud kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid peavad katkestama pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-de kasutamise vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsisest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nt dehüdratsioon või eelnevalt hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkru diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkru diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatremia) suhtes.

Õõnevedelike (nt pleuraefusiooni ja astsiidi korral) toime pemetrekseedile ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pemetrekseediga läbi viidud II faasi uuringus 31 stabiilse õõnevedelikega soliidtuumoriga patsiendil, näidati, et erinevusi pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle õõnevedelikke ei olnud dreneeritud, ei olnud. Seega võib kaaluda õõnevedelike dreneerimist enne pemetrekseedi manustamist, kuid see ei pruugi olla vajalik.

Kuna pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on seedetraktile toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordineerida adekvaatset antiemeetilist ravi ja manustada piisavalt vedelikku.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga esines raskeid kardiovaskulaarseid atakke aeg-ajalt, sh müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarset atakki, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. Enamus patsientidest, kellel neid atakke täheldati, omasid eelnevalt kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (vt lõik 4.8).

Vähihaigetel esineb tavaliselt nõrgenenud immuunvastus, mistõttu ei soovitata samaaegselt kasutada nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

Kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleb olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Eelnevalt nädalaid või aastaid kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, plaatinaühendid, tsüklosporiin) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Teiste tubulaarselt erituvate ravimite (nt probenetsiid, penitsilliin) samaaegne manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb kreatiiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel MSPVR (nagu ibuprofeen > 1600 mg ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi kõrvalnähtude esinemissagedust. Normaalne neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVR-ide või atsetüülsalitsüülhapet suuremates annustes.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiiniini kliirens 45...79 ml/min) peaks vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVR (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe kasutamist suuremates annustes pemetrekseedi manustamise päeval, 2 päeva enne ja pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

Andmete puudumise tõttu võimaliku koostoime suhtes pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-ide nagu piroksikaam või rofekoksiibiga, tuleb kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmine katkestada vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi

manustamist (vt lõik 4.4). Kui MSPVR-ide samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente toksilisuse, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti toksilisuse ilmingute suhtes hoolikalt jälgida.

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksaensüümide mõjul. *In vitro* uuringud inimese maksa mikroosoomidega on näidanud, et pemetrekseed ei põhjusta oletatavasti CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ja CYP1A2 poolt metaboliseeritavate ravimite metaboolse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist.

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

Kuna vähihaigetel esineb kõrge tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulatiivset ravi. Kuna verehüübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoime, siis tuleb INRi (*International Normalised Ratio*/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) sagedamini jälgida, kui patsienti on otsustatud samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega ravida.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud: Kollapalaviku vaktsiin – fataalse, generaliseerunud vaktsineerimisjärgse haigestumise oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine on mittesoovitav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel soovitatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte viljastada. Soovitatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguühetest.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjuliku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Seni on teadmata, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale imikule. Ravi ajaks pemetrekseediga tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kuna ravi pemetrekseediga võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pemetrekseed võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pemetrekseedi manustamise järgselt võib esineda väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisus, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüngiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotransferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon,

nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekroolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistes registreerimisuuringutes (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN ja PARAMOUNT) ning turuletulekujärgselt kas monoterapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 4. Erineva raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedused hoolimata põhjuslikust seosest, mida on täheldatud olulistes registreerimisuuringutes: JMEI (pemetrekseed vs. dotsetakseel), JMDB (pemetrekseed ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin, JMCH (pemetrekseed pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseed pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüingiit	Sepsis ^b			Dermo- hüpoder- miit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiini- sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsüüti- de arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuun- ne hemolüütiline aneemia		
Immuun-süsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuroopaatia Perifeerne sensoorne neuroopaatia Pearinglus	Tserebrovaskul aarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv kerato- konjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				
Südame häired		Südamepuudu-	Stenokardia			

		likkus Arütmia	Müokardi- infarkt Koronaartõbi Supraventriku- laarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoor- sed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboo- lia Interstitsiaalne pneumoniit ^{bd}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforat- sioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmen- tatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi- Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaaln e nekroolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermo- lüüs Erütema- toosne turse ^f Pseudo- tselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiini kliirensi vähenemine Vere kreatiini- sisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulik kus Glomerulaar- filtratsiooni kiiruse vähenemine				Nefro- geenne magedia- beet Neerutoru- keste nekroos
Üldised häired ja manustamis-	Väsimus	Püreeksia Valu				

koha reaktsioonid		Turse Rindkerevalu Limaskesta- põletik				
Uuringud		Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kiiritusöso- fagiit Kiirituspneu- moniit	Kiirituskahjus- tuse taastekke fenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt alajäsemetel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral täheldatud sümptomiteks on neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, mukosiit, sensoorne polüneuropaatia ja lööve. Üleannustamise komplikatsioonina on oodata luuüdi supressiooni, mille tunnusteks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Lisaks võib esineda infektsioon, millega võivad kaasneda palavik, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannuse kahtluse korral tuleb patsiendil verepilti jälgida ning vajadusel toetav ravi ordneerida. Pemetrekseedi üleannustamise ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi / foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

CIAMBRA (pemetrekseed) on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaa di reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polüglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on toimeaine kestvam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesoteliomiga, eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustati pemetreksedi ja tsisplatiini või ainult tsisplatiini, näitas, et patsientidel, keda raviti pemetreksedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga, esines kliiniliselt märkimisväärne 2,8-kuuline paremus keskmise elulemuse osas, võrreldes tsisplatiini monoterapiat saanutega.

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt väikeses annuses foolhapet ja B₁₂-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritult määratud ravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused:

Pemetrekseed pluss tsisplatiini efektiivsus, võrreldes tsisplatiiniga, pleura maliigse mesotelioomi korral

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud Patsiendid		Lisandit saanud Patsiendid	
	pemetrekseed/ tsisplatiin (N = 226)	tsisplatiin (N = 222)	pemetrekseed / tsisplatiin (N = 168)	tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95 % CI)	12,1 (10,0 ... 14,4)	9,3 (7,8 ... 10,7)	13,3 (11,4 ... 14,9)	10,0 (8,4 ... 11,9)
Logaritmilise astak testi p-väärtus*	0,020		0,051	
Mediaanne aeg tuumori progressioonini (kuud) (95 % CI)	5,7 (4,9 ... 6,5)	3,9 (2,8 ... 4,4)	6,1 (5,3 ... 7,0)	3,9 (2,8 ... 4,5)
Logaritmilise astak testi p-väärtus*	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud) (95 % CI)	4,5 (3,9 ... 4,9)	2,7 (2,1 ... 2,9)	4,7 (4,3 ... 5,6)	2,7 (2,2 ... 3,1)
Logaritmilise astak testi p-väärtus*	0,001		0,001	
Üldine ravivastus** (95 % CI)	41,3 % (34,8 ... 48,1)	16,7 % (12,0 ... 22,2)	45,5 % (37,8 ... 53,4)	19,6 % (13,8 ... 26,6)
Fisher'i täpne p-väärtus*	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

* p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

** pemetrekseedi/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167)

Kopsuvähi sümptomite skaalat kasutades ilmnes, et pemetreksedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine kui ainult tsisplatiini harus (218 patsienti). Samuti täheldati kopsufunktsiooni testide statistiliselt märkimisväärsed erinevusi. Raviharud eristusid seeläbi, et pemetreksedi/tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesoteliomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetreksediga. Pemetrekseedi annuses 500 mg/m² uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1 %.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi:

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev multitsentriline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust – pemetreksedi patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288). Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetreksedi. Mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetreksedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud

prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n=399; 9,3 versus 8,0 kuud, korrigeeritud HR = 0,78; 95 % CI = 0,61...1,00; p = 0,047), kusjuures lamerakk-kartsinoomi histoloogia korral oli eelis dotsetakseeli kasuks (n=172; 6,2 versus 7,4 kuud, korrigeeritud HR = 1,56; 95 % CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetreksedi ohutusprofiili osas.

Ühest erinevast randomiseeritud 3. faasi kontrolliga uuringust saadud piiratud arvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetreksedi efektiivsusandmed (üldine elulemus, progressioonivaba elulemus) on samasugused nii neil patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui neil, kes eelnevalt ei saanud ravi dotsetakseeliga (n = 540).

Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel ITT populatsioonis

	Pemetrekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (k.)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ HR 95 % CI	(0,82 ... 1,20)	
▪ Mittehalemuse p-väärtus (HR)	0,226	
Progressioonivaba elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 ... 1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF – kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 ... 0,997)	
Vastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vastuse määr (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 ... 13,2)	8,8 (5,7 ... 12,8)
▪ Haigus stabiilne (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riski suhtarv; ITT = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetreksedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetreksed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresmuse (korrigeeritud riski suhtarvuga 0,94; 95 % CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmase efektiivsusanalüüsi põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüsi hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsiga ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli pemetreksedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korrigeeritud riski suhtarv 1,04; 95 % CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetreksedi ja tsisplatiini puhul 30,6 % (95 % CI = 27,3...33,9) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul.

28,2 % (95 % CI = 25,0...31,4). PVE andmeid kinnitas osaliselt sõltumatu ülevaatus (ülevaatuses valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

Üldisele elulemusele avalduva MVRKV histoloogia mõju analüüs näitas kliiniliselt olulisi erinevusi elulemusele, olenevalt histoloogiast – vt allpool esitatud tabelit.

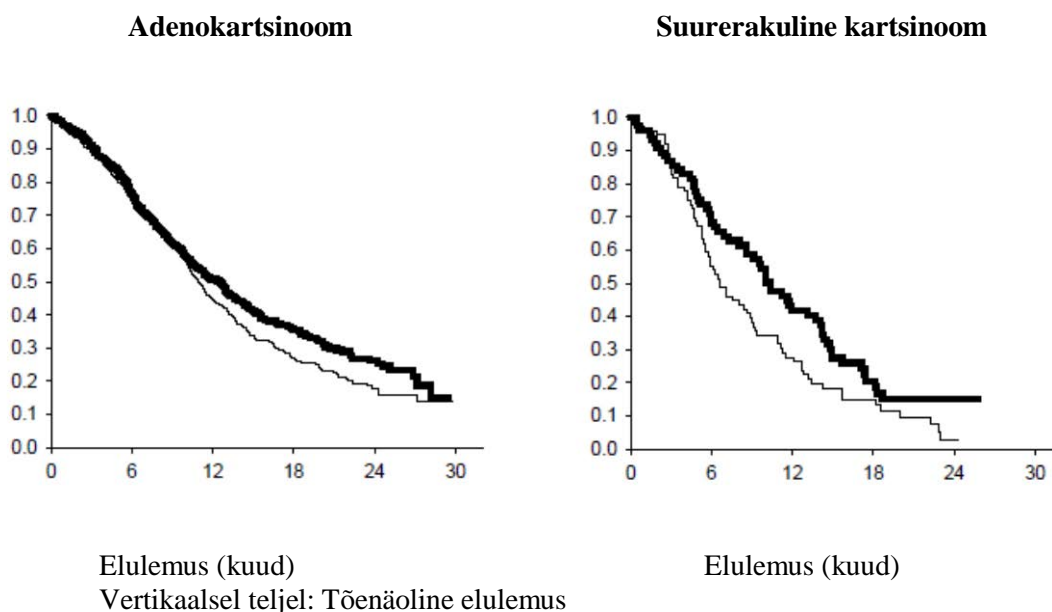
Pemetrekseedi + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esimese rea ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldise elulemuse mediaan kuudes				Korrigeeritud riskitiheduste suhe (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	pemetrekseed + tsisplatiin		gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8...11,2)	N=862	10,3 (9,6...10,9)	N=863	0,94a (0,84...1,05)	0,259
Adenokartsinoom (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
Suurerakuline (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
Muud (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
Lamerakuline (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

Lühendid: CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatsus; N = kogu populatsiooni suurus.

^a Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riski suhtarvu kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri (p < 0,001).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetrekseedi koos tsisplatiiniga ohutusprofiilide kliiniliselt olulisi erinevusi.

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasid vähem vereülekandeid (16,4 % *versus* 28,9 %, p < 0,001), erütrotsüütide ülekandeid (16,1 % *versus* 27,3 %, p < 0,001) ja trombotsüütide ülekandeid (1,8 % *versus* 4,5 %, p=0,002). Samuti vajasid need patsiendid vähem erütropoetiini/darbopoetiini (10,4 % *versus* 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %, p=0,004) ja rauapreparaatide (4,3 % *versus* 7,0 %, p=0,021) manustamist.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi:

JMEN

Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebkontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseedi-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) (n = 441) ning platseebo pluss BSC (n = 222) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsükli esimese rea ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetrekseedi sisaldavat esmavaliku

ravi ei kasutatud. Kõikidel sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ECOG jõudlusvõime 0 või 1. Patsiendid said säilitusravi kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust mõõdeti alates randomiseerimise hetkest pärast esmavaliku ravi (induktsioonravi) lõppemist. Patsiendid said keskmiselt 5 tsüklit säilitusravi pemtrekseediga ja 3,5 tsüklit platseebot. ≥ 6 tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsüklit pemtrekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

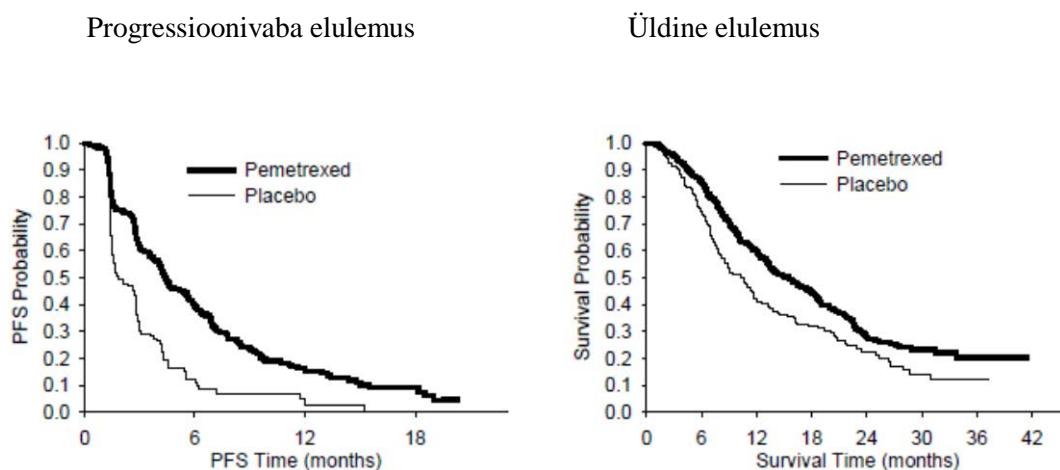
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemtrekseedi rühmas platseeborühmaga võrreldes ($n = 581$, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95 % CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Üldise elulemuse mediaan kõikidel uuringus osalenutel ($n = 663$) oli 13,4 kuud pemtrekseedi rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskitiheduste suhe = 0,79 (95 % CI = 0,65...0,95; $p = 0,01192$).

Kooskõlas teiste pemtrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 430$, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemtrekseedi-rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskitiheduste suhe = 0,47, 95 % CI = 0,37...0,60, $p = 0,00001$. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ($n = 481$) oli üldise elulemuse mediaan 15,5 kuud pemtrekseedi rühmas ja 10,3 kuud platseeborühmas (riskitiheduste suhe = 0,70, 95 % CI = 0,56...0,88, $p = 0,002$). Kui induktsioonfaas kaasa arvata, oli muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel üldise elulemuse mediaan 18,6 kuud pemtrekseedi-rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskitiheduste suhe = 0,71, 95 % CI = 0,56...0,88, $p = 0,002$).

Lamerakulise histoloogiaga patsientidelt saadud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse tulemused ei näidanud pemtrekseedi eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemtrekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

JMEN: Kaplani-Meieri graafikud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse kohta pemtrekseedi võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



PARAMOUNT

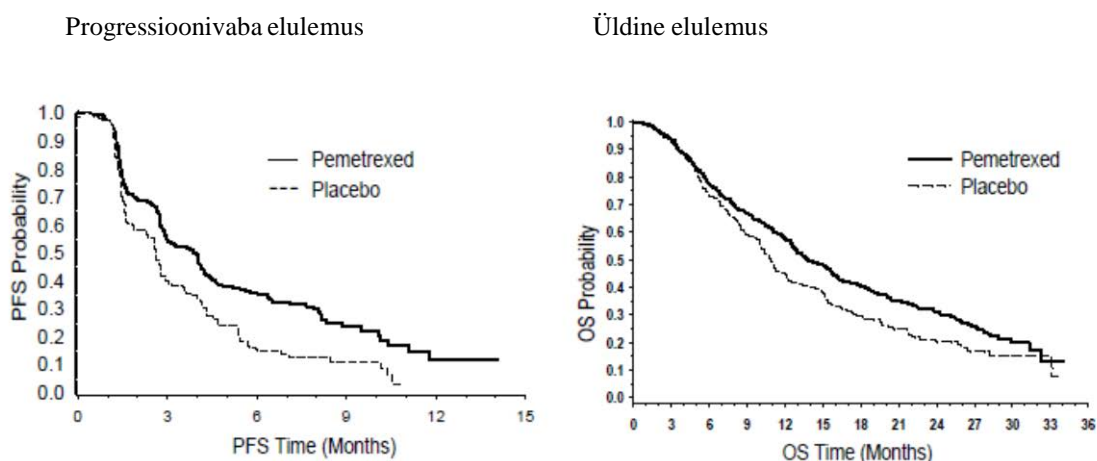
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemtrekseedi + BSC jätkuva säilitusravi ($n = 359$) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebot + BSC'ga ($n = 180$) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) MVRKV muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esmavaliku kaksikravi pemtrekseedi kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemtrekseedi + tsisplatiin induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539

patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravile randomiseeritud patsientidest saavutas 44,9 % täieliku/osalise ravivastuse ning 51,9 % patsientidest saavutas ravivastusena haiguse stabiliseerumise. Säilitusraviks randomiseeritud patsientidel oli nõutav ECOG sooritusstaatus 0 või 1. Mediaanne aeg pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupis. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsüklit pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsüklit platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1 %), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS'i osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebogrupiga (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskitiheduste suhe = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Sõltumatult hinnatud patsientide andmed kinnitavad PFS osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi + tsisplatiin esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud mediaanne PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskitiheduste suhe = 0,59 95 % CI = 0,47...0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsisplatiini induktsioonravi (4 tsüklit), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskitiheduste suhe = 0,78, 95 % CI=0,64...0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7 % pemetrekseedi grupi patsientidest elus või jäid mingil põhjusel jälgimise ajal uuringust välja, võrreldes 21,7 % platseebo-grupi patsientidega. Pemetrekseedi suhteline raviefekt oli kõikide alagruppide vahel kooskõlas (sh haiguse staadium, induktsioonravi vastus, ECOG PS, suitsetamine, sugu, histoloogia ja vanus) ning sarnane sellega, mida täheldati korrigeerimata OS ja PFS analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi patsientidel vastavalt 58 % ja 32 % võrreldes platseebo grupi 45 % ja 21 %-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli üldise elulemuse mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskitiheduste suhe = 0,78, 95 % CI= 0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseedi grupis 64,3 % ja platseebo grupis 71,7 %.

PARAMOUNT: Kaplan Meieri diagramm - progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS) jätkuva pemetrekseedi säilitusravi *versus* platseebo kasutamisel MVRKV patsientidel, kellel on muu kui valdavalt lamerakuline histoloogia (hinnatud alates randomiseerimisest)



Pemetrekseedi säilitusravi ohutusprofiilid olid kahes uuringus (JMEN ja PARAMOUNT) sarnased.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab pemetrekseedi läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81 % pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens 90 ml/min) patsientidel – 3,5 tundi. Kliirens võib samal patsiendil 19,3 % ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samaaegselt manustatav tsisplatiin ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B₁₂-vitamiini lisamine ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pemetrekseedi manustamine tiinetele hiirtele põhjustas embrüonaalse elulemuse langust, loote kaalu langust, mõnede skeletistruktuuride mittetäielikku luustumist ja suulaelõhet.

Pemetrekseedi manustamine isashiirtele põhjustas reproduktsioonitoksilisust, mis avaldus viljakuse languse ja testiste atroofiana. Üheksa kuud veenisiseseid boolussüste saanud jahikoertel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoje degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada meeste fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei uuritud.

Pemetrekseedi mutageensust ei tuvastatud *in vitro* kromosomaalaberratsiooni testis hiina hamstri munasarjarakuga ega Ames testis. Hiirtega läbiviidud *in vivo* mikrotouma testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E 421)
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat.

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C. Valmistatud lahus tuleb infusioonilahuse valmistamiseks kasutada kohe. Mikrobioloogilisest saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist katte ning äramurtava sulguriga, viaal on kaetud plastist ümbrisega. Iga 10 ml viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik CIAMBRA viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste või värvuse muutuse avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel:

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1055/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. detsember 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriga vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga vial sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatu-valge lüofiliseeritud pulber.

Valmistatud lahuse pH on 6,6...7,8.

Valmistatud lahuse osmolaalsus on 230...270 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pleura maligne mesoteliom

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kellel esineb mitteresetseeritav pleura maligne mesoteliom.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavaliku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

CIAMBRA monoteeraapia on näidustatud lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

CIAMBRA monoteeraapia on näidustatud teise valiku raviks patsientidele, kellel esineb lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CIAMBRA't tohib manustada ainult arsti juhendamisel, kes on kvalifitseerunud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamisele.

Annustamine:

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga

CIAMBRA soovitatavaks annuseks on 500 mg/kehapinna m² (KP), mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval. Tsisplatiini soovitatavaks annuseks

on 75 mg/m² KP, mida infundeeritakse kahe tunni jooksul, ligikaudu 30 minutit pärast pemetrekseedi infusiooni lõpetamist, 21-päevase tsükli esimesel päeval. Enne ja/või pärast tsisplatiini manustamist peavad patsiendid saama sobivat antiemeetilist ravi ja piisavalt vedelikku (vt ka tsisplatiini omaduste kokkuvõttest spetsiifilist annustamisjuhendit).

CIAMBRA monoterapia

Patsientidel, keda ravitakse seoses mitteväikerakk-kopsuvähiga, pärast eelnevat keemiaravi, on CIAMBRA soovituslikuks annuseks 500 mg/m² KP, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase tsükli esimesel päeval.

Premedikatsiooni skeem

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada kortikosteroidi. Kortikosteroidi annus peab vastama 4 mg deksametasoonile, suu kaudu, kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350...1000 mikrogrammi) multivitamiini. Vähemalt viis annust foolhapet tuleb võtta seitsme päeva jooksul enne pemetrekseedi esimest annust, ning manustamine peab jätkuma kogu ravikuuri ajal ja 21 päeva kestel pärast pemetrekseedi viimast annust. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme tsükli jooksul manustada lihasesiseselt B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B₁₂-vitamiini süste võib teha pemetrekseedi annustamise päeval.

Jälgimine

Pemetrekseediga ravitavatele patsientidele tuleb enne iga annust määrata vereanalüüs, sh leukotsütaarne valem ja trombotsüütide arv. Maksa- ja neerufunktsiooni hindamiseks tuleb iga kord enne kemoterapeutikumi manustamist teha verebiokeemia analüüsid. Enne keemiaravi iga tsükli algust peab patsient vastama järgmistele kriteeriumidele: neutrofiilide absoluutarv peab olema ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüüte $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Kreatiini kliirens peab olema ≥ 45 ml/min. Üldbilirubiin peab olema $\leq 1,5$ korda normi ülemisest piirist. Alkaalne fosfataas (AP), aspartaataminotransferaas (ASAT või SGOT) jaalaniinaminotransferaas (ALAT või SGPT) peavad olema ≤ 3 korda normi ülemisest piirist. AP, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse kohandamine

Annuse kohandamine iga järgneva tsükli alguses peab põhinema eelmise ravitsükli kõige madalamatel hematoloogilistel väärtustel või maksimaalsel mittehematoloogilisel toksilisusel. Piisava taastumise võimaldamiseks võib ravi edasi lükata. Pärast taastumist tuleb patsiendil ravi taasalustada vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 esitatud juhenditele, mis kehtivad CIAMBRA monoterapia või kombinatsioonis tsisplatiiniga kasutamise kohta.

TABEL 1 – Annuse muutmise tabel CIAMBRA (üksi või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta — hematoloogiline toksilisus	
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500 /mm ³ ja madalaim trombotsüütide arv $\geq 50\,000$ /mm ³	75 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000$ /mm ³ , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule	75 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).
Madalaim trombotsüütide arv $< 50\,000$ /mm ³ koos verejooksuga ^a , vaatamata madalaimale neutrofiilide absoluutarvule.	50 % eelmisest annusest (nii CIAMBRA kui tsisplatiin).

^a Need kriteeriumid vastavad NCI (*National Cancer Institute*) toksilisuse üldiste kriteeriumide (*Common Toxicity Criteria, CTC v2,0; NCI 1998*) definitsioonile \geq CTC 2. astme verejooks.

Kui patsiendil tekivad mittehematoloogilise toksilisuse nähud ≥ 3 . aste (välja arvatud neurotoksilisus), tuleb CIAMBRA ära jätta nii kauaks, kuni nähud taanduvad patsiendi ravieelsele tasemele või madalamale. Ravi tuleb taas alustada vastavalt tabelis 2 esitatud juhenditele.

Tabel 2 – Annuse muutmise tabel CIAMBRA (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini kohta – mittehematoloogiline toksilisus^{a,b}		
	CIAMBRA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
Igasugune 3. või 4. astme toksilisus, välja arvatud mukosiit	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
Igasugune kõhulahtisus, mis vajab hospitaliseerimist (astmest olenemata) või 3. kuni 4. astme kõhulahtisus	75 % eelmisest annusest	75 % eelmisest annusest
3. või 4. astme mukosiit	50 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest

^a NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

^b välja arvatud neurotoksilisus

Neurotoksilisuse korral soovitatakse CIAMBRA ja tsisplatiini annuseid kohandada vastavalt tabelis 3 esitatule. 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamisel tuleb ravi lõpetada.

Tabel 3 – CIAMBRA (üks või kombinatsioonis) ja tsisplatiini annuse muutmise tabel – Neurotoksilisus		
CTC^a aste	CIAMBRA annus (mg/m²)	Tsisplatiini annus (mg/m²)
0..1	100 % eelmisest annusest	100 % eelmisest annusest
2	100 % eelmisest annusest	50 % eelmisest annusest

^a NCI toksilisuse üldised kriteeriumid (CTC v2,0; NCI 1998)

CIAMBRA ravi tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pärast kahe annuse vähendamist 3. või 4. astme hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse nähud ning pärast 3. või 4. astme neurotoksilisuse tuvastamist tuleb ravi kohe lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kliinilised uuringud ei ole näidanud, et 65-aastased ja vanemad patsiendid oleksid kõrvaltoimetest enam ohustatud kui nooremad. Annuseid ei ole vaja vähendada teisiti kui noorematel patsientidel.

Lapsed

Puudub CIAMBRA asjakohane kasutamine lastel pleura maliigse mesotelioomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid (standardne Cockrofti ja Gaulti valem või glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mõõdetuna Tc99m-DPTA seerumi kliirensi meetodil)

Pemetrekseedi elimineerub eeskätt muutumatuna neerude kaudu. Kliinilistes uuringutes ei vajanud patsiendid kreatiniini kliirensiga ≥ 45 ml/min rohkem annuse kohandamisi kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid. Pemetrekseedi kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on seni andmeid puudulikult, mistõttu seda ravimit neil ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) või üldbilirubiini ning pemetrekseedi farmakokineetika vahel ei ole täheldatud mingeid seoseid. Kuid maksakahjustusega patsiente, kellel on bilirubiin $> 1,5$ korda normi ülemisest piirist ja/või aminotransferaas $> 3,0$ korda normi ülemisest piirist (ilma maksa metastaasideta) või $> 5,0$ korda ülemisest normi piirist (kaasnevad maksa metastaasid), ei ole spetsiaalselt uuritud.

Manustamisviis:

CIAMBRA on intravenoosseks manustamiseks. CIAMBRA tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval.

CIAMBRA käsitlemiseks ettevaatusabinõud vt lõik 6.6.

Juhised CIAMBRA manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne kollapalaviku vaktsinatsioon (vt lõik 4.5).

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pemetrekseed võib pärssida luuüdi, mille tulemuseks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia (või pantsütopeenia) (vt lõik 4.8). Müelosupressiooniga seotud toksilisus nõuab tavaliselt annuse vähendamist. Patsiente tuleb ravi ajal müelosupressiooni suhtes uurida ning pemetrekseedi ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Järgmiste tsüklite annuste vähendamised peavad põhinema eelnevas tsüklis tuvastatud neutrofiilide madalaimal absoluutarvul, trombotsüütide arvul ja maksimaalsel mittehmatoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B₁₂-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehmatoloogiliste toksilisuste, sh neutropeenia, febrilise neutropeenia ja koos infektsiooniga esineva 3. või 4. astme neutropeenia vähenemist. Seega tuleb kõigil pemetrekseediga ravitavatel patsientidel soovitada raviga seotud toksiliste toimete profülaktikaks kasutada foolhapet ja B₁₂-vitamiini (vt lõik 4.2).

Eelnevalt kortikosteroidravi mittedaanud patsientidel on täheldatud nahareaktsioone. Eelravi deksametasooniga (või selle ekvivalendiga) võib vähendada nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.2).

Kuna uuritud patsientide hulk kreatiniini kliirensiga alla 45 ml/min on ebapiisav, siis pemetrekseedi ei soovitata nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.2).

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaksid hoiduma kasutamast mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVR) nagu ibuprofeen ja atsetüülsalitsüülhape (> 1,3 g ööpäevas) 2 päeva enne, manustamispäeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Pemetrekseedravile määratud kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid peavad katkestama pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-de kasutamise vähemalt 5 päeva enne, manustamispäeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5).

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimite manustamisel on teatatud tõsistest neerukahjustustest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kellel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nt dehüdratsioon või eelnevalthüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkru diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist. Enamik nendest tüsistustest taandus pärast pemetrekseedi kasutamise lõpetamist. Ravi ajal tuleb patsiente korrapäraselt kontrollida ägeda tubulaarne kroosi, neerufunktsiooni vähenemise ning nefrogeense suhkru diabeedi nähtude ja sümptomite (nt hüpernatreemia) suhtes.

Õõnevedelike (nt pleuraefusiooni ja astsiidi korral) toime pemetrekseedile ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pemetrekseediga läbi viidud II faasi uuringus 31 stabiilse õõnevedelikega soliidtuumoriga patsiendil, näidati, et erinevusi pemetrekseedi annuse plasmakontsentratsiooni normaliseerumises või kliirensis võrreldes patsientidega, kelle õõnevedelikke ei olnud dreneeritud, ei olnud. Seega võib

kaaluda õõnevedelike dreneerimist enne pemetrekseedi manustamist, kuid see ei pruugi olla vajalik.

Kuna pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga on seedetraktile toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordineerida adekvaatset antiemeetilist ravi ja manustada piisavalt vedelikku.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga esines raskeid kardiovaskulaarseid atakke aeg-ajalt, sh müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarset atakki, tavaliselt teise tsütotoksilise ravimiga kombinatsioonis manustamisel. Enamus patsientidest, kellel neid atakke täheldati, olid eelnevalt kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (vt lõik 4.8).

Vähihaigetel esineb tavaliselt nõrgenenud immuunvastus, mistõttu ei soovitata samaaegselt kasutada nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Pemetrekseed võib avaldada geneetiliselt kahjulikke toimeid. Suguküpsetel meestel tuleb soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda mitte viljastada. Soovitatav on kasutada kontratseptiivseid abinõusid või loobuda seksuaalvahekordadest. Kuna pemetrekseedravi võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi konsulteerida sperma hoiustamise osas.

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama tõhusat kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

Kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale ravi pemetrekseediga või selle ajal. Need patsiendid vajavad erilist tähelepanu ja ettevaatlik tuleb olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

Eelnevalt nädalaid või aastaid kiiritusravi saanud patsientidel on täheldatud kiiritusravist tingitud löövet.

Ravim sisaldab 54 mg naatriumi ühes viaalis, mis on ekvivalentne 2.7 %-ga, WHO soovitatud maksimaalsest täiskasvanu ööpäevasest 2 g naatriumi annusest.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pemetrekseed elimineerub peamiselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni ning vähemal määral glomerulaarfiltratsiooni teel. Samaaegne nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, plaatinaühendid, tsüklosporiin) manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb ettevaatusega kasutada. Vajadusel tuleb kreatiiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Teiste tubulaarselt erituvate ravimite (nt probenetsiid, penitsilliin) samaaegne manustamine võib põhjustada pemetrekseedi kliirensi pikenemist. Nende ravimite kombineerimisel pemetrekseediga tuleb olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb kreatiiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel MSPVR (nagu ibuprofeen > 1600 mg/ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi kõrvalnähtude esinemissagedust. Normaalne neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiiniini kliirens ≥ 80 ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVR-eid või atsetüülsalitsüülhapet suuremates annustes.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiiniini kliirens 45...79 ml/min) peaks vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVR (nt ibuprofeen) või atsetüülsalitsüülhappe kasutamist suuremates annustes pemetrekseedi manustamispäeval, 2 päeva enne ja pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.4).

Andmete puudumise tõttu võimaliku koostoime suhtes pika eliminatsiooni poolväärtusajaga MSPVR-

de nagu piroksikaam või rofekoksiibiga, tuleb kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel nende võtmine katkestada 5 päeva enne ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist seoses võimaliku koostoimega (vt lõik 4.4). Kui MSPVR-ide samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente toksilisuse, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti toksilisuse ilmingute suhtes hoolikalt jälgida.

Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksaensüümide mõjul. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et pemetrekseed ei põhjusta oletatavasti CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ja CYP1A2 poolt metaboliseeritavate ravimite metaboolse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist.

Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed

Kuna vähihaigetel esineb kõrgeenenud tromboosirisk, kasutatakse sageli antikoagulaatiivset ravi. Kuna verehüübivus võib inimesel haiguste ajal suurel määral kõikuda ning suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel võib esineda koostoime, siis tuleb INRi (*International Normalised Ratio*/rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) sagedamini jälgida, kui patsienti on otsustatud samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega ravida.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud: Kollapalaviku vaktsiin – fataalse, generaliseerunud vaktsineerimisjärgse haigestumise oht (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine on mittesoovitav: Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalavik, mille puhul on samaaegne kasutamine vastunäidustatud) – oht süsteemseks haigestumiseks, mis võib lõppeda letaalselt. See oht on suurem nendel, kelle immuunvastus on nõrgestatud juba põhihaiguse poolt. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljastumisvõimelised naised peavad pemetrekseedravi ajal rakendama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid. Pemetrekseed võib avaldada geneetilisel kahjulikke toimeid. Suguküpsel meestel soovitatakse ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda last mitte viljastada. Soovitatakse rakendada kontratseptsioonimeetmeid või hoiduda suguuhtest.

Rasedus

Pemetrekseedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid nii nagu teised antimetaboliidid, võib arvatavasti ka pemetrekseed raseduse ajal manustamisel põhjustada raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (lõik 5.3). Pemetrekseedi tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral, pärast emale loodetava kasu ja lootele võimaliku ohu põhjalikku kaalumist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Seni on teadmata, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale imikule. Ravi ajaks pemetrekseediga tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kuna ravi pemetrekseediga võib põhjustada pöördumatut viljatust, soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida seemnerakkude hoiustamise osas.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Pemetrekseed võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pemetrekseedi manustamise järgselt võib esineda väsimust (vt lõik 4.8).

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, luuüdi supressioon, mis väljendub aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeeniana; ja seedetrakti toksilisus, mis väljendub anoreksia, iivelduse, oksendamise,

kõhulahtisuse, kõhukinnisuse, farüingiidi, mukosiidi ja stomatiidina. Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad neerutoksilisus, aminotranferaaside väärtuste tõus, alopeetsia, väsimus, dehüdratsioon, nahalööve, infektsioonid/sepsis ja neuropaatiad. Harvaesinevate nähtudena on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed hoolimata põhjuslikust seosest, mida täheldati pemetrekseedi kasutamisel olulistest registreerimisuuringutes (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN ja PARAMOUNT) ning turuletulekujärgselt kas monoterapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 4. Erineva raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedused hoolimata põhjuslikust seosest, mida on täheldatud olulistest registreerimisuuringutes: JMEI (pemetrekseed vs. dotsetakseel), JMDB (pemetrekseed ja tsisplatiin vs. GEMZAR ja tsisplatiin), JMCH (pemetrekseed pluss tsisplatiin vs. tsisplatiin), JMEN ja PARAMOUNT (pemetrekseed pluss parim toetusravi vs. platseebo pluss parim toetusravi) ning turuletulekujärgsel perioodil.

Organ-süsteemi klassi (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon ^a Farüngiit	Sepsis ^b			Dermohüpodermiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Leukopeenia Hemoglobiini-sisalduse vähenemine	Febriilne neutropeenia Trombotsüütide arvu vähenemine	Pantsütopeenia	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratsioon				
Närvisüsteemi häired		Maitsehäire Perifeerne motoorne neuropaatia Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus	Tserebrovaskulaarne juhtum Isheemiline insult Intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused		Konjunktiviit Kuivsilmsus Suurenenud pisaraeritus Kuiv keratokonjunktiviit Silmalau turse Silmapiinna haigus				

Südame häired		Südamepuudulikkus Arütmia	Stenokardia Müokardiinfarkt Koronaartõbi Supraventrikulaarne arütmia			
Vaskulaarsed häired			Perifeerne isheemia ^c			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia Interstitsiaalne pneumoniit ^{bd}			
Seedetrakti häired	Stomatiit Anoreksia Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus	Düspepsia Kõhukinnisus Kõhuvalu	Pärasoole verejooks Seedetrakti verejooks Sooleperforatsioon Ösofagiit Koliit ^e			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		Hepatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Naha eksfoliatsioon	Hüperpigmentatsioon Sügelus Multiformne erüteem Alopeetsia Urtikaaria		Erüteem	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^b Pemfigoid Bulloosne dermatiit Omandatud bulloosne epidermolüüs Erütematoosne turse ^f Pseudotselluliit Dermatiit Ekseem Pruriigo	
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^e	Neerupuudulikkus Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine				Nefrogeenne magediabeet Neerutorukeste nekroos
Üldised häired	Väsimus	Püreksia				

ja manustamis- koha reaktsioonid		Valu Turse Rindkerevalu Limaskesta- põletik				
Uuringud		Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse suurenemine				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsisistused			Kiiritusöso- fagiit Kiirituspneu- moniit	Kiirituskahjus- tuse taastekke fenomen		

^a koos neutropeeniaga ja ilma

^b mõningatel juhtudel surmaga lõppev

^c mõnikord põhjustab jäseme nekroosi

^d koos hingamispuudulikkusega

^e täheldatud ainult kombinatsioonis tsisplatiiniga

^f peamiselt alajäsemetel

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral täheldatud sümptomiteks on neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, mukosiit, sensoorne polüneuropaatia ja lööve. Üleannustamise komplikatsioonina on oodata luuüdi supressiooni, mille tunnusteks on neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia. Lisaks võib esineda infektsioon, millega võivad kaasneda palavik, kõhulahtisus ja/või mukosiit. Üleannuse kahtluse korral tuleb patsiendil verepilti jälgida ning vajadusel toetav ravi ordneerida. Pemetrekseedi üleannuse ravis tuleb kaaluda kaltsiumfolinaadi/foliinhappe kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA04

CIAMBRA (pemetrekseed) on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

In vitro uuringutest on selgunud, et pemetrekseed käitub mitmesuunalise toimega antifolaadina, inhibeerides tümidülaatsütaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formüültransferaasi (GARFT), mis on tümidiin- ja puriin-nukleotiidide uuestisünteesi folaatidest sõltuvad võtmeensüümid. Pemetrekseedi transpordivad rakku nii redutseeritud folaatkandja kui membraani folaate siduva valgu transportsüsteem. Rakus konverteeritakse pemetrekseed kiiresti ja laialdaselt ensüüm folüülpolüglutamaatsüntetaasi abil polüglutamaatideks. Polügluglutamaadid jäävad rakku ning on isegi tugevamad TS ja GARFT inhibiitorid. Polüglutamatsioon on tuumorirakkudes ja väiksemal määral normaalses koes toimuv protsess, mis sõltub ajast ja kontsentratsioonist. Polüglutameeritud metaboliitidel on pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg, mille tulemuseks on toimeaine kestvam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesoteliom

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesoteliomiga, eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidele manustati pemetrekseedi ja tsisplatiini või ainult tsisplatiini, näitas, et patsientidel, keda raviti pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga, esines kliiniliselt märkimisväärne 2,8-kuuline paremus keskmise elulemuse osas, võrreldes tsisplatiini monoterapiat saanutega.

Ravi toksilisuse vähendamiseks lisati uuringu kestel täiendavalt väikeses annuses foolhapet ja B₁₂-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritud määratud ravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini (lisand). Alljärgnevasse tabelisse on kokku võetud nende efektiivsuse analüüside tulemused:

Pemetrekseid plus tsisplatiini efektiivsus, võrreldes tsisplatiiniga, pleura maliigse mesotelioomi korral

Efektiivsuse parameeter	Randomiseeritud ja ravitud patsiendid		Lisandit saanud patsiendid	
	pemetrekseid/ tsisplatiin (N = 226)	tsisplatiin (N = 222)	pemetrekseid/ tsisplatiin (N = 168)	tsisplatiin (N = 163)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95 % CI)	12,1 (10,0 ... 14,4)	9,3 (7,8 ... 10,7)	13,3 (11,4 ... 14,9)	10,0 (8,4 ... 11,9)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,020		0,051	
Mediaanne aeg tuumori progressioonini (kuud) (95 % CI)	5,7 (4,9 ... 6,5)	3,9 (2,8 ... 4,4)	6,1 (5,3 ... 7,0)	3,9 (2,8 ... 4,5)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,001		0,008	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuud) (95 % CI)	4,5 (3,9 ... 4,9)	2,7 (2,1 ... 2,9)	4,7 (4,3 ... 5,6)	2,7 (2,2 ... 3,1)
Logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,001		0,001	
Üldine ravivastus** (95 % CI)	41,3 % (34,8 ... 48,1)	16,7 % (12,0 ... 22,2)	45,5 % (37,8 ... 53,4)	19,6 % (13,8 ... 26,6)
Fisheri täpne p-väärtus*	< 0,001		< 0,001	

Lühend: CI = usaldusintervall

* p-väärtus väljendab võrdlust kahe haru vahel.

** Pemetrekseedi/tsisplatiini harus, randomiseeritud ja ravitud (N = 225) ning lisandiga (N = 167)

Kopsuvähi sümptomite skaalat kasutades ilmnes, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesoteliomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine kui ainult tsisplatiini harus (218 patsienti). Samuti täheldati kopsufunktsiooni testide statistiliselt märkimisväärsed erinevusi. Raviharud eristusid seeläbi, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

Seni on vähe andmeid selliste pleura maliigse mesoteliomiga patsientide kohta, keda on ravitud ainult pemetrekseediga. Pemetrekseedi annuses 500 mg/m² uuriti monoterapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittesaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1 %.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise valiku ravi:

Pemetrekseedi dotsetakseeliga võrdlev multitsentriline, randomiseeritud, avatud, 3. faasi uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidega, kes olid saanud keemiaravi, näitas mediaanset elulemust – pemetrekseedi patsientidel 8,3 kuud [ravikavatsusega (ITT) populatsioon n = 283] ja dotsetakseeli patsientidel 7,9 kuud (ITT n = 288).

Eelnev kemoterapia ei sisaldanud pemetekseedi. Mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetekseedi kasuks, võrreldes dotsetakseeliga, välja arvatud prevaleeruvalt lamerakulised histoloogiad (n=399; 9,3 versus 8,0 kuud, korrigeeritud HR = 0,78; 95 % CI = 0,61...1,00; p = 0,047), kusjuures lamerakk-kartsinoomi histoloogia korral oli eelis toksetakseeli kasuks (n = 172; 6,2 versus 7,4 kuud, korrigeeritud HR = 1,56; 95 % CI = 1,08...2,26; p = 0,018). Histoloogia alamgruppides ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi pemetekseedi ohutusprofiili osas.

Ühest erinevast randomiseeritud 3. faasi kontrolliga uuringust saadud piiratudarvulised kliinilised andmed näitavad, et pemetekseedi efektiivsusandmed (üldine elulemus, progressioonivaba elulemus) on samasugused nii neil patsientidel, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (n = 41) kui neil, kes eelnevalt ei saanud ravi dotsetakseeliga (n = 540).

Pemetekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel ITT populatsioonis

	Pemetekseed	Dotsetakseel
Elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (k.)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaan	(7,0 ... 9,4)	(6,3 ... 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ HR 95 % CI	(0,82 ... 1,20)	
▪ Mittehalvemuse p-väärtus (HR)	0,226	
Progressioonivaba elulemus (kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 ... 1,16)	
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTTF – kuud)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 ... 0,997)	
Vastus (n: vastusena kvalifitseeritav)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vastuse määr (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 ... 13,2)	8,8 (5,7 ... 12,8)
▪ Haigus stabiilne (%)	45,8	46,4

Lühendid: CI = usaldusintervall; HR = riski suhtarv; ITT = ravikavatus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esmavaliku ravi:

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetekseed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonis n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuresmuse (korrigeeritud riski suhtarvuga 0,94; 95 % CI = 0,84...1,05) osas nagu gemtsitabiin koos tsisplatiiniga (ITT n = 863). Kõigil selle uuringu poolt hõlmatud patsientidel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudlusvõime 0 või 1.

Esmane efektiivsusanalüüs põhines ITT populatsioonis. Põhilisi efektiivsusjärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonis. PQ populatsiooni kasutavad efektiivsusanalüüsid on kooskõlas ITT populatsiooni analüüsidega ning toetavad AC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli pemetekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul 4,8 kuud ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul 5,1 kuud (korrigeeritud riski suhtarv 1,04; 95 % CI = 0,94...1,15) ning üldine ravivastuse määr oli pemetekseedi ja tsisplatiini puhul 30,6 % (95 % CI = 27,3...33,9) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini puhul

28,2 % (95 % CI = 25,0...31,4). PVE andmeid kinnitas osaliselt sõltumatu ülevaatus (ülevaatus eks valiti randomiseeritult välja 400/1725 patsienti).

Üldisele elulemusele avalduva MVRKV histoloogia mõju analüüs näitas kliiniliselt olulisi erinevusi elulemusele, olenevalt histoloogiast – vt allpool esitatud tabelit.

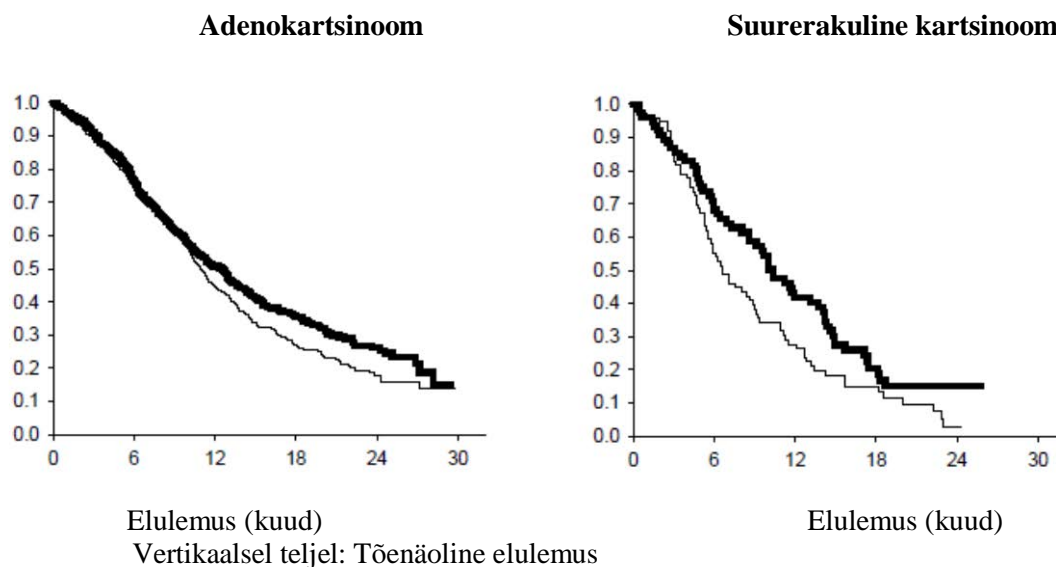
Pemetrekseed + tsisplatiini efektiivsus vs. gemtsitabiin + tsisplatiin esimese rea ravina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul – ITT populatsiooni ja histoloogilised alagrupid.

ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldelulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riskitiheduse suhe (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8 ... 11,2)	N=862	10,3 (9,6 ... 10,9)	N=863	0,94a (0,84)	0,259
Adenokartsinoom (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
Suurerakuline (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
Muud (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
Lamerakuline (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

Lühendid: CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatus; N = kogu populatsiooni suurus.

^a Statistiliselt oluline mittehalvemus, kusjuures kogu usaldusintervall riski suhtarvu kohta on täielikult allpool 1,17645 mittehalvemuse piiri ($p < 0,001$).

Kaplani-Meieri graafikud üldise elulemuse kohta histoloogia alusel



Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetrekseedil koos tsisplatiiniga ohutusprofiilide kliiniliselt olulisi erinevusi.

Pemetrekseedi ja tsisplatiiniga ravitud patsiendid vajasisid vähem vereülekandeid (16,4 % versus 28,9 %, $p < 0,001$), erütrotsüütide ülekandeid (16,1 % versus 27,3 %, $p < 0,001$) ja trombotsüütide ülekandeid (1,8 % versus 4,5 %, $p = 0,002$). Samuti vajasisid need patsiendid vähem erütropoetiini/darbopoetiini (10,4 % versus 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % versus 6,1 %, $p = 0,004$) ja rauapreparaatide (4,3 % versus 7,0 %, $p = 0,021$) manustamist.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, säilitusravi:

JMEN

Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseed-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel ei tekkinud haiguse progresseerumist pärast 4 tsükli esimese rea ravi, mis sisaldas tsisplatiini või karboplatiini

kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga. Pemetrekseedi sisaldavat esmavaliku ravi ei kasutatud. Kõikidel sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ECOG jõudlusvõime 0 või 1. Patsiendid said säilitusravi kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust mõõdeti alates randomiseerimise hetkest pärast esmavaliku ravi (induktsioonravi) lõppemist. Patsiendid said keskmiselt 5 tsüklit säilitusravi pemetrekseediga ja 3,5 tsüklit platseebot. ≥ 6 tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsüklit pemetrekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

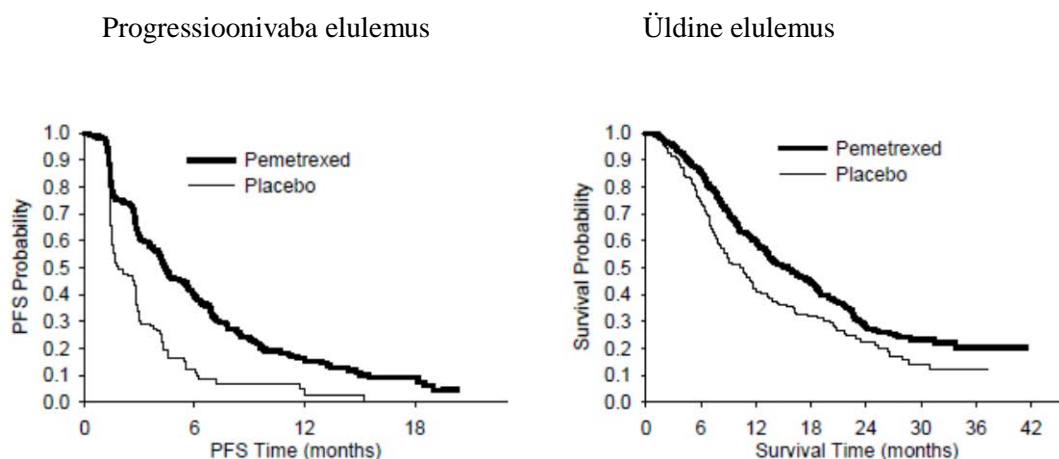
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetrekseedi-rühmas platseeborühmaga võrreldes (n = 581, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95 % CI = 0,49...0,73, p < 0,00001). Patsientide röntgenülevõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Keskmine üldine elulemus (OS) kõikidel uuringus osalenutel (n = 663) oli 13,4 kuud pemetrekseedi-rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskitiheduse suhe = 0,79 (95 % CI = 0,65...0,95; p = 0,01192).

Kooskõlas teiste pemetrekseedi uuringutega täheldati JMEN-uuringus efektiivsuse erinevust mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogilise pildi alusel. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 430, sõltumatult hinnatud populatsioon) oli keskmine PFS 4,4 kuud pemetrekseedi-rühmas ja 1,8 kuud platseeborühmas, riskitiheduse suhe = 0,47, 95 % CI = 0,37...0,60, p = 0,00001. Muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel (n = 481) oli üldise elulemus mediaan 15,5 kuud pemetrekseedi-rühmas ja 10,3 kuud platseeborühmas (riskitiheduse suhe = 0,70, 95 % CI = 0,56...0,88, p = 0,002). Kui induktsioonfaas kaasa arvata, oli muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel üldise elulemus mediaan 18,6 kuud pemetrekseedi-rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskitiheduse suhe = 0,71, 95 % CI = 0,56...0,88, p = 0,002).

Lamerakulise histoloogiaga patsientidelt saadud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse tulemused ei näidanud pemetrekseedi eelist võrreldes platseeboga.

Erineva histoloogia alarühmades ei täheldatud pemetrekseedi ohutusprofiili kliiniliselt olulisi erinevusi.

JMEN: Kaplani-Meieri graafikud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse kohta pemetrekseed võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsientidel:



PARAMOUNT

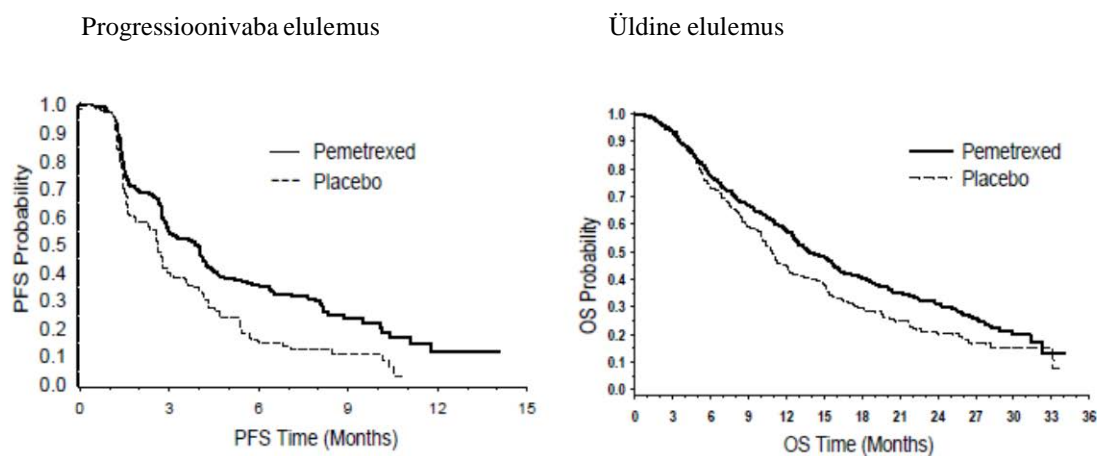
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseed + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebot + BSC'ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) NSCLC muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsüklit esmavaliku kaksikravi pemetrekseed kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseed + tsisplatiin induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539

patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravile randomiseeritud patsientidest saavutas 44,9 % täieliku/osalise ravivastuse ning 51,9 % patsientidest saavutas ravivastusena haiguse stabiliseerumise. Säilitusraviks randomiseeritud patsientidel oli nõutav ECOG sooritusstaatus 0 või 1. Mediaanne aeg pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupis. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsüklit pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsüklit platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1 %), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsüklit pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS'i osas statistiliselt oluliselt paremad näitajad võrreldes platseebogrupiga (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskitiheduse suhe = 0,64, 95 % CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Sõltumatult hinnatud patsientide andmed kinnitavad PFS osas uuringu läbiviija poolt saadud tulemusi. Randomiseeritud patsientidel (mõõdetuna ravi alustamisest ravimitega pemetrekseedi + tsisplatiin esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud mediaanne PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,59 kuud platseebo grupis (riskitiheduse suhe = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74).

Pärast pemetrekseedi pluss tsisplatiini induktsioonravi (4 tsüklit), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskitiheduse suhe = 0,78, 95 % CI=0,64...0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7 % pemetrekseedi-grupi patsientidest elus või väljunud jälgimise ajal uuringust, võrreldes 21,7 % platseebo-grupi patsientidega. Pemetrekseedi suhteline raviefekt oli kõikide alagruppide vahel kooskõlas (sh haiguse staadium, induktsioonravi vastus, ECOG PS, suitsetamine, sugu, histoloogia ja vanus) ning sarnane sellega, mida täheldati korrigeerimata OS ja PFS analüüsis. 1. ja 2. aasta elulemuse määrad olid pemetrekseedi patsientidel vastavalt 58 % ja 32 % võrreldes platseebo grupi 45 % ja 21 %-ga. Alates pemetrekseedi/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli üldise elulemuse mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskitiheduse suhe = 0,78, 95 % CI=0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseedi-grupis 64,3 % ja platseebo grupis 71,7 %.

PARAMOUNT: Kaplan Meieri diagramm - progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS) jätkuva pemetrekseedi säilitusravi *versus* platseebo kasutamisel NSCLC patsientidel, kellel on muu kui valdavalt lamerakuline histoloogia (hinnatud alates randomiseerimisest)



Pemetrekseedi säilitusravi ohutusprofiilid olid kahes uuringus (JMEN ja PARAMOUNT) sarnased.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab pemetrekseedi läbi viidud

uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid. Pemetrekseedi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81 % pemetrekseedist seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemetrekseed metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemetrekseed elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemetrekseed eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemetrekseedi totaalne süsteemne kliirens on 91,8 ml/min ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens 90 ml/min) patsientidel – 3,5 tundi. Kliirens võib samal patsiendil 19,3 % ulatuses kõikuda. Süsteemselt tsirkuleeriva pemetrekseedi kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemetrekseedi farmakokineetika on korduvate ravitsüklike kestel järjekindel.

Samaaegselt manustatav tsisplatiin ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetilisi omadusi. Suukaudse foolhappe ja lihasesisese B₁₂-vitamiini lisamine ei mõjuta pemetrekseedi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pemetrekseedi manustamine tiinetele hiirtele põhjustas embrüonaalse elulemuse langust, loote kaalu langust, mõnede skeletistruktuuride mittetäielikku luustumist ja suulaelõhet.

Pemetrekseedi manustamine isashiirtele põhjustas reproduktsioonitoksilisust, mis avaldus viljakuse languse ja testiste atroofiana. Üheksa kuud veenisiseseid boolussüste saanud jahikoertel läbiviidud uuringus täheldati testikulaarseid muutusi (sperma kattekoe degeneratsioon/nekroos). See näitab, et pemetrekseed võib kahjustada meeste fertiilsust. Emasloomade fertiilsust ei uuritud.

Pemetrekseedi mutageensust ei tuvastatud *in vitro* kromosomaalaberratsiooni testis hiina hamstri munasarjarakuga ega Ames'i testis. Hiirtega läbiviidud *in vivo* mikrotouma testid tõestasid, et pemetrekseed on klastogeenne.

Pemetrekseedi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E 421)

Soolhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Pemetrekseed on füüsikaliselt sobimatu kaltsiumi sisaldavate lahustite, sh Ringeri laktaat-süstelahuse ja Ringeri süstelahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C. Valmistatud lahus tuleb infusioonilahuse valmistamiseks kasutada kohe. Mikrobioloogilisest saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist korgi ja alumiiniumist katte ning äramurtava sulguriga, viaal on kaetud plastist ümbrisega. Iga 50 ml viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik CIAMBRA viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml. Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**
4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.
5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega.
6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Lahustumata osakeste või värvuse muutuse avastamisel mitte manustada.
7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel:

Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskestast rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooni puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainete puhul.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1055/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02 detsember 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrexedum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi hemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool (E 421), soolhape, naatriumhüdroksiid (lisainfot vt pakendi infolehest).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKASUTAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1055/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CIAMBRA 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CIAMBRA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrexedum
Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
pemetrexedum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi hemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga vial 25 mg/ml pemetrekseedi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool (E 421), soolhape, naatriumhüdroksiid (lisainfot vt pakendi infolehest).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKASUTAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1055/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CIAMBRA 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CIAMBRA 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pemetrexedum
Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

CIAMBRA, 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

CIAMBRA, 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

pemetrekseed (*pemetrexedum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CIAMBRA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CIAMBRA kasutamist
3. Kuidas CIAMBRA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed+
5. Kuidas CIAMBRA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CIAMBRA ja milleks seda kasutatakse

CIAMBRA on ravim, mida kasutatakse vähktõve raviks.

CIAMBRA't kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga, kopsukelme pahaloomulise mesotelioomi (see on vähivorm, mis kahjustab kopsu sisepinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

CIAMBRA't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kaugelarenenud staadiumis patsientidel esialgselt raviks.

CIAMBRA't võib teile määrata, kui teie kopsuvähk on kaugelt arenenud staadiumis, kui teie haigus on ravile allunud või on jäänud pärast esmast keemiaravi suuremalt jaolt muutumatuks.

CIAMBRA't kasutatakse ka patsientidel, kes põevad kaugelarenenud kopsuvähki, kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat kasutatud teist keemiaravimit.

2. Mida on vaja teada enne CIAMBRA kasutamist

CIAMBRA't ei tohi kasutada:

- kui te olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnapiimaga, siis peate CIAMBRA'ga ravi ajaks imetamise katkestama.
- kui olete hiljuti saanud või teile hakatakse tegema vaktsinatsiooni kollapalaviku vastu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CIAMBRA kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb või on esinenud neerufunktsiooni häireid, siis rääkige sellest arstile või haigla apteekrile, sest te võib-olla ei tohi CIAMBRA't saada.

Enne iga infusiooni tehakse teile vereanalüüs, mille järgi hinnatakse, kas teil on piisavalt hea neeru- ja maksafunktsioon, ning vaadatakse, kas teil on piisaval hulgal vererakke, mis lubab CIAMBRA't manustada. Olenevalt teie üldseisundist ja kui teie vererakkude hulk on liiga vähene, võib arst otsustada teie annust muuta või ravi edasi lükata. Kui te saate ka tsisplatiinravi, siis arst teeb kindlaks,

kas teie organismi vedelikuvajadus on tasakaalus, ning tagab vajaliku ravi enne ja pärast tsisplatiini saamist, vältimaks oksendamist.

Kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, siis rääkige sellest arstile, sest seoses CIAMBRA raviga võib esineda varajast- või hilistüüpi kiiritusreaktsioone.

Kui teid on hiljuti vaksineeritud, siis rääkige sellest arstile, sest koos CIAMBRA'ga võib see tekitada halva reaktsiooni.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud südamehaigus.

Kui teil esineb vedeliku kogunemine kopsukelmesse, siis võib arst pidada vajalikuks selle eemaldamist enne CIAMBRA-ravi algust.

Lapsed ja noorukid

CIAMBRA't ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, sest nendes gruppides ei ole uuringuid läbi viidud.

Muud ravimid ja CIAMBRA

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu [nt ravimeid, mida nimetatakse "mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks" (MSPVR-d)], sh ka ilma retseptita ostetud ravimeid (nt ibuprofeen), siis rääkige sellest arstile. MSPVR-sid on palju ning nende toimeaeg on erinev. Olenevalt teie plaanilisest CIAMBRA infusiooni päevast ja/või teie neerufunktsiooni seisundist, annab arst teile nõu, missuguseid ravimeid ja millal te neid tohite kasutada. Kui te ei tea kindlalt, siis küsige arstilt või apteekrilt, kas mõni teie ravimitest on MSPVR.

Palun öelge oma arstile või haigla apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis **rääkige sellest arstile**. CIAMBRA kasutamist tuleb raseduse ajal vältida. Arst räägib teile raseduse ajal CIAMBRA kasutamiseiga kaasnevatest võimalikest ohtudest. CIAMBRA'ga ravi ajal peavad naised kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile. Imetamine tuleb CIAMBRA kasutamise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Meestel ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi CIAMBRA'ga last viljastada ning nad peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi CIAMBRA'ga kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui te soovite ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi CIAMBRA'ga last viljastada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Enne ravi algust võib olla vajalik nõustamine sperma säilitamise võimaluste osas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CIAMBRA võib teis tekitada väsimusetunde, mistõttu olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

CIAMBRA sisaldab naatriumi

CIAMBRA 100 mg sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

CIAMBRA 500 mg sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,7 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas CIAMBRA't kasutada

CIAMBRA annus on 500 mg teie kehapiinna iga ruutmeetri kohta. Teie keha pindala väljaarvutamiseks mõõdetakse teie pikkust ja kehakaalu. Arst kasutab teile vajaliku annuse väljaarvutamiseks teie keha pindala. Olenevalt teie vererakkude hulgast ja üldseisundist, võib annust kohandada või ravi edasi lükata. Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst on CIAMBRA pulbri seganud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, enne kui see teile manustatakse.

CIAMBRA't manustatakse teile alati infusioonina veeni. Infusioon kestab ligikaudu 10 minutit.

Kui CIAMBRA't kasutatakse koos tsisplatiiniga:

Arst või haigla apteeker arvutab välja teile vajaliku annuse, lähtuvalt teie pikkusest ja kehakaalust. Ka tsisplatiini manustatakse veeniinfusioonina, ning seda tehakse ligikaudu 30 minutit pärast CIAMBRA infusiooni lõppu. Tsisplatiini infusioon kestab ligikaudu 2 tundi.

Tavaliselt tehakse teile infusiooni üks kord 3 nädala jooksul.

Muud ravimid:

Neerupealise koore hormoonid (kortikosteroidid): arst määrab teile steroidide tablette (vastab 4 mg'ile deksametasoonile manustatuna kaks korda ööpäevas), mida on vaja võtta üks päev enne CIAMBRA-ravi, manustamise päeval ja sellele järgneval päeval. Seda ravimit antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi ajal võimalike nahareaktsioonide esinemissagedust ja raskusastet.

Täiendavad vitamiinid: CIAMBRA kasutamise ajal määrab arst teile suukaudselt foolhapet (vitamiin) või multivitamiini, mis sisaldab foolhapet (350...1000 mikrogrammi), mida peate võtma üks kord päevas CIAMBRA kasutamise ajal. Enne CIAMBRA esimest annust peate seitsme päeva jooksul võtma vähemalt 5 annust. Pärast CIAMBRA viimast annust peate 21 päeva jooksul jätkama foolhappe võtmist. CIAMBRA manustamisele eelneval nädalal ning seejärel ligikaudu iga 9 nädala järel (vastab CIAMBRA 3 ravikuurile) tehakse teile B₁₂-vitamiini (1000 mikrogrammi) süst. B₁₂-vitamiini ja foolhapet antakse teile selleks, et vähendada vähivastase ravi võimalikke toksilisi toimeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate endal mõnda järgmistest toimetest:

- Palavik või infektsioon: kui teie kehatemperatuur on 38^oC või rohkem, esineb higistamine või muud infektsiooni sümptomid (kuna teie vere valgeliblede arv võib olla langenud). Infektsioon (sepsis) võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Kui teil tekib valu rinnus või suureneb südame löögisagedus.
- Kui teil tekivad valu, punetus, turse või haavandid suus.
- Allergiline reaktsioon: kui teil tekib nahalööve/kipitus või kihelus või palavik. Harva võivad nahareaktsioonid olla tõsised ja lõppeda surmaga.
- Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib raske lööve või sügelus, või villid (Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs).
- Kui tunnete väsimust, jõuetust, hakkate kergesti hingeldama või kui olete kahvatu (sest teie hemoglobiini tase võib olla madalam).
- Kui teil esineb igemete, nina või suu limaskestast veritsust või kestvaid verejookse, uriin on punakas või roosakas või tekivad ootamatud verevalumid (kuna teie trombotsüütide arv võib olla langenud).
- Kui teil tekib äkiline õhupuudus, tugev valu rinnus või verise rögaeritusega köha (see võib viidata kopsuveresoontes tekkinud verehüübele).

Kõrvaltoimeteks võivad veel olla:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

Infektsioon

Farüingiit ehk neelupõletik (kurguvalu)

Neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv

Valgete vereliblede väike arv

Madal hemoglobiinitase

Valu, punetus, turse või haavandid suus

Söögiisu kaotus

Oksendamine

Kõhulahtisus

Iiveldus

Nahalööve

Naha ketendamine

Kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad neerutalitluse halvenemist

Väsimus (kurnatus)

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

Veremürgitus

Palavik koos neutrofiilsete granulotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väikese arvuga

Trombotsüütide ehk vereliistakute väike arv

Allergiline reaktsioon

Vedelikukaotus

Maitsemuutused

Motoorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada lihasnõrkust ja -atroofiat (kärbus), peamiselt kätes ja jalgades

Sensorsete närvide kahjustus, mis võib põhjustada tundlikkuse kadumist, põletavat valu ja ebakindlat kõnnakut

Pearinglus

Silma sidekesta ehk konjunktiivi (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) põletik

Silmade kuivus

Vesised silmad

Silma sidekesta (kile, mis katab silmavalge pinda ja seestpoolt silmalaugusid) ja sarvkesta (läbipaistev kiht vikerkesta ja pupilli ees) kuivus

Silmalaugude turse

Silmahaigus, millega kaasneb kuivus, pisaravool, ärritus ja/või valu

Südamepuudulikkus (seisund, mille puhul halveneb südamelihase pumpamisvõime)

Ebakorrapärane südamerütm

Seedehäire

Kõhukinnisus

Kõhuvalu

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Naha liigpigmentatsioon

Naha sügelus

Lööve, mille puhul iga lööbeelement meenutab märklauda

Juuste väljalangemine

Nõgestõbi

Neerutalitluse lakkamine

Neerutalitluse halvenemine

Palavik

Valu

Liigse vedeliku kogunemine keha kudedes, põhjustades turseid

Valu rindkeres

Seedetrakti vooderdava limaskesta põletik ja haavandid

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

Vere puna- ja valgeliblede ning vereliistakute väike arv

Insult

Sellist tüüpi insult, mille puhul ajuarter ummistub
Koljusisene verejooks
Stenokardia (valu rindkeres, mis on tingitud südamelihase verevarustuse halvenemisest)
Südamelihase infarkt
Südame pärgarterite ahenemine või ummistumine
Südame rütmihäired
Jäsemete verevarustuse puudulikkus
Kopsuarteri ummistumine
Kopsude välispinda katva kihi põletik ja armistumine, millega kaasnevad hingamisprobleemid
Heleda vere eritus päarakust
Seedetrakti verejooks
Soolerebend
Söögitoru limaskesta põletik
Jämesoole limaskesta põletik, millega võib kaasneda verejooks soolest või pärasoolest (seda on täheldatud ainult tsisplatiini samaaegsel kasutamisel)
Kiiritusravist tingitud söögitoru limaskesta põletik, turse, punetus ja erosioon
Kiiritusravist tingitud kopsupõletik

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

Vere punaliblede lagunemine
Anafülaktiline šokk (raske allergiline reaktsioon)
Maksapõletik
Naha punetus
Nahalööve, mis tekib eelnevalt kiiritusravi saanud piirkonnas

Väga harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st)

Naha ja pehmete kudede infektsioonid
Stevensi-Johnsoni sündroom (raske naha ja limaskestade reaktsioon, mis võib olla eluohtlik)
Toksiiline epidermaalne nekrolüüs (aske nahareaktsioon, mis võib olla eluohtlik)
Autoimmuunhaigus, mille tagajärjel tekivad nahalööbed ja -villid jalgadel, kätel ja kõhupiirkonnas
Nahapõletik, mida iseloomustab vedelikuga täidetud villide teke
Naha haprus, villid ja erosioonid ning naha armistumine
Peamiselt alajäsemete punetus, valu ja turse
Naha ja nahaaluse rasvkoe põletik (pseudotselliit)
Nahapõletik dermatiit
Naha muutumine põletikuliseks, sügelevaks, punetavaks, lõhenevaks ja karedaks
Intensiivselt sügelevad laigud

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Peamiselt neerupatoloogiast tingitud suhkurtõve vorm
Neeruhaigus, millega kaasneb neerutorukesi vooderdavate epiteelirakkude surm

Teil võib tekkida ükskõik missugune neist sümptomitest ja/või seisunditest. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, siis rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.

Kui teile teeb muret mõni kõrvaltoime, rääkige sellest arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CIAMBRA't säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

Pemetrekseedi infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C. Valmistatud lahus tuleb infusioonilahuse valmistamiseks kasutada kohe. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C.

See ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CIAMBRA sisaldab:

Toimeaine on pemetrekseed.

CIAMBRA 100 mg: Üks pulbriga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

CIAMBRA 500 mg: Üks pulbriga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab lahus 25 mg/ml pemetrekseedi. Enne manustamist peab meditsiinitöötaja lahust veel lahjendama.

Abiained on mannitool (E 421), soolhape (pH kohandamiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks) (vt lõik 2 „CIAMBRA sisaldab naatriumi“).

Kuidas CIAMBRA välja näeb ja pakendi sisu

CIAMBRA on viaalis paiknev infusioonilahuse kontsentraadi pulber. See on valge kuni kahvatu-valge lüofiliseeritud pulber.

Iga CIAMBRA pakend sisaldab ühte klaasist viaali kummist korgi ja alumiiniumist katte ning äramurtava sulguriga, viaal on kaetud plastist ümbrisega. Iga viaal sisaldab 100 mg või 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

Pakendis 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

AT A. Menarini Pharma GmbH Tel: +43 1 879 95 85-0
BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

<-----

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend

1. Pemetrekseedi lahustamisel ja edasisel lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja annus ja selleks vajalik CIAMBRA viaalide arv. Iga viaal sisaldab pemetrekseedi liiaga, mis kergendab etiketil märgitud koguse väljutamist.
3. CIAMBRA 100 mg:
Lahustage 100 mg viaali sisu 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

CIAMBRA 500 mg:

Lahustage 500 mg viaali sisu 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, mis ei sisalda säilitusainet, mille tulemusena saate lahuse, mis sisaldab pemetrekseedi 25 mg/ml.

Keerutage õrnalt iga viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud. Saadud lahus on selge ning värvus võib varieeruda värvitust kuni kollase või rohekaskollaseni, värvus ei mõjuta kvaliteeti. Lahuse pH on 6,6...7,8. **Lahust tuleb veel lahjendada.**

4. Vastav kogus pemetrekseedi lahust tuleb lahjendada veel ilma säilitusaineta 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahusega, nii et saaks 100 ml valmislahust, mida manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul.

5. Ülal esitatud juhendi järgi valmistatud pemetrekseedi infusioonilahus sobib polüvinüülkloriidist ja polüolefiinist manustamissüsteemide ja infusioonikottidega. Pemetrekseedi ei sobi kaltsiumi sisaldavate lahustitega, k.a Ringeri laktaadilahus ja Ringeri lahus.

6. Enne manustamist tuleb parenteraalseid ravimeid vaadelda lahustumata osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Ärge kasutage, kui märkate silmaga nähtavat riknemist.

7. Pemetrekseedi lahused on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jääkmaterjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel: Nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste vähivastaste ravimitega, tuleb pemetrekseedi infusioonilahuste käsitsemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel pesta nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputada limaskesta rohke veega. Pemetrekseedi ei tekita vilt. Pemetrekseedi ekstravasatsiooniga puhuks spetsiifiline antidoot puudub. Seoses pemetrekseedi ekstravasatsiooniga on registreeritud vähe juhtumeid, mis ei ole uurija hinnangul olnud tõsised. Ekstravasatsiooni korral tuleb toimida vastavalt kohalikele tavadele nii nagu teiste vilttekitavate ainete puhul.