

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

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

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal sisaldab ligikaudu 11 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 maliigne mesoteliom

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esimese rea raviks patsientidel, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

CIAMBRA on näidustatud monoterapijana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

CIAMBRA monoterapia on näidustatud teise rea ravina patsientidele, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud 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 veenisiseses

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 monoteraapia

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) multivitaamiini. 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-vitaamiini (1000 mikrogrammi). Esimesele pemetrekseedi manustamisele järgneva B₁₂-vitaamiini 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. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse korrigeerimine

Annuse korrigeerimine 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 monoteraapia 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 taas alustada 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)

^bvälja 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.

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)

Pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatuks 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 käsitlemiseks ettevaatusabinõud vt lõik 6.6.

CIAMBRA tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval. Juhised CIAMBRA manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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 mittehematoloogilisel toksilisusel (vt lõik 4.2).

Kui ravieelselt oli manustatud foolhapet ja B₁₂-vitamiini, registreeriti väiksemat toksilisust ja 3. või 4. astme hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksiliste, 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 mittesaanud 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, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev 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 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 tsiplatiiniga on seedetraktile toksiline, on täheldatud rasket dehüdratsiooni. Seetõttu tuleb patsientidele enne ja/või pärast ravimi manustamist ordneerida

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, kel 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, soovatakse 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 tuleks olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

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

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, 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 mittesteroidse põletikuvastase ravimi (MSPVR nagu ibuprofeen > 1600 mg ööpäevas) ja atsetüülsalitsüülhappe ($\geq 1,3$ g ööpäevas) suuremad annused võivad alandada pemetrekseedi eliminatsiooni ning tõsta pemetrekseedi kõrvalnähtude esinemissagedust. Normaalse 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 aspiriini 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-de 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-de 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 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 vaksineerimisjärgse 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

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 ei ole teada, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseed võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

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 nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool esitatud tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusastmed, mida on täheldatud > 5 %-l 168-st mesotelioomi patsiendist, kes said randomiseeritult tsisplatiini ja pemetrekseedi, ning 163-st mesotelioomiga patsiendist, kes said randomiseeritult ainult tsisplatiini. Mõlemad ravigrupid hõlmasid eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsiente, kes said lisaks vajalikul määral foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed/tsisplatiin		Tsisplatiin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukotsüütide vähenemine	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiini vähenemine	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombotsüütide vähenemine	23,2	5,4	8,6	0,0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon	6,5	4,2	0,6	0,6
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Sensoorne neuropaatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Sage	Maitsetundlikkuse häired	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit	5,4	0,0	0,6	0,0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksendamine	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiit/Farüngiit	23,2	3,0	6,1	0,0
		Iiveldus	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Kõhukinnisus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Sage	Düspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeetsia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

Neerude- ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiniini tõus	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini kliirensi vähenemine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toksilisuse erinevate astmete kohta vt *National Cancer Institute CTC 2.* versiooni, v.a. terminit “kreatiniini kliirensi vähenemine,”

** mis on tuletatud terminist “neerude- ja kuseteede häired”

***Vastavalt *National Cancer Institute CTC-le* (v2,0; NCI 1998) tuleb maitsetundlikkuse häiret ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti ≥ 1 %-l ja ≤ 5 %-l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid neerupuudulikkus, infektsioon, palavik, neutropeenia palavikuga, ASAT, ALAT ja GGT tõus, urtikaaria ja valu rinnus. Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti < 1 %-l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid arütmia ja motoorne neuropaatia.

Alljärgnevas tabelis on esitatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on registreeritud > 5 %-l 265 patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud gruppi, milles manustati ainult pemetrekseedi koos foolhappe ja B₁₂-vitamiini lisandiga, ja 276 patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud ainult dotsetakseeli gruppi. Kõigil patsientidel oli diagnoositud lokaalselt progresseerunud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk ning nad olid saanud eelnevat keemiaravi.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed N = 265		Dotsetakseel N = 276	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukotsüütide vähenemine	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiini vähenemine	19,2	4,2	22,1	4,3
	Sage	Trombotsüütide vähenemine	8,3	1,9	1,1	0,4
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksendamine	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiit/Farüngiit	14,7	1,1	17,4	1,1
		Iiveldus	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Sage	Kõhukinnisus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	SGPT (ALAT) tõus	7,9	1,9	1,4	0,0

		SGOT (ASAT) tõus	6,8	1,1	0,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ ketendus	14,0	0,0	6,2	0,0
	Sage	Sügelus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeetsia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	34,0	5,3	35,9	5,4
	Sage	Palavik	8,3	0,0	7,6	0,0

*Toksilisuse iga astme kohta vt *National Cancer Institute* CTC 2. versiooni.

** Vastavalt *National Cancer Institute* CTC (v2,0; NCI 1998) tuleb alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseediga.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisusteks, mida registreeriti $\geq 1\%$ ja 5 %-l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, olid neutropeeniata infektsioon, neutropeenia palavikuga, allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, kreatiniini taseme tõus, motoorne neuropaatia, sensoorne neuropaatia, *erythema multiforme* ja kõhuvalu.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisuseks, mida registreeriti $< 1\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, oli supraventrikulaarne arütmia.

Kolme pemetrekseedi monoterapia 2. faasi uuringu (n = 164) integreeritud tulemused ja ülal kirjeldatud pemetrekseedi monoterapia 3. faasi uuringu tulemused olid kliiniliselt oluliste 3. ja 4. astme laboratoorsete toksilisusenähtude poolest sarnased, v.a. neutropeenia (vastavalt 12,8 % ja 5,3 %) jaalaniinaminotransferaasi tõus (vastavalt 15,2 % ja 1,9 %). Need erinevused olid arvatavasti tingitud patsientide populatsioonierinevustest, sest 2. faasi uuringud hõlmasid nii eelneva keemiaravita kui ka tõhusalt eelravitud rinnanäärmevähiga patsiente, kel esinesid eelnevalt maksa metastaasid ja/või kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides enne ravi.

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, millel arvati võimalikku seost uuringuravimiga ja mida täheldati rohkem kui 5 %-l 839-st mitteväikerakk-kopsuvähki põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, ja 830-st mitteväikerakk-kopsuvähki põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja gemtsitabiini rühma. Kõik patsiendid said uuringuravimit esialgse ravina lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi puhul ning mõlema ravirühma patsiendid said täiendavalt ravi foolhappe ja B₁₂-vitamiiniga.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime**	Pemetrekseedi/ tsisplatiin (N = 839)		Gemtsitabiini/ tsisplatiin (N = 830)	
			Kõigi astmete toksilisused (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisused (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini vähenemine	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropeenia/ granulotsütopeenia	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukopeenia	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombotsütopeenia	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Maitseainingu häired	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksendamine	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Kõhukinnisus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiit/ farüngiit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Kõhulahtisus ilma kolostoomita	12,4	1,3	12,8	1,6
	Sage	Düspepsia/ kõrvetised	5,2	0,1	5,9	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Sage	Lööve/ketendus	6,6	0,1	8,0	0,5
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiini tõus	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-väärtused < 0,05, võrreldes pemetrekseedi/tsisplatiini gemtsitabiini/tsisplatiiniga Fisheri täpsustesti abil.

** Toksilisuse iga astme kohta vt *National Cancer Institute CTC* (v2,0; NCI 1998)

*** Vastavalt *National Cancer Institute CTC*-le (v2,0; NCI 1998) tuleb maitseainingu häireid ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtumitena, mida täheldati sagedusega $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid ASAT tõus, ALAT tõus, infektsioon, febrilne neutropeenia, neerupuudulikkus, palavik, dehüdratsioon, konjunktiviit ja kreatiini kliirensi vähenemine.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtudena, mida täheldati sagedusega < 1 % patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid GGT tõus, rindkerevalu, arütmia ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt olulised toksilised toimed olid soolises löikes ühesugused kogu patsientide populatsioonil, kes said pemetrekseedi ja tsisplatiini.

Järgnevas tabelis on toodud nende uuringuravimiga võimalikult seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on kirjeldatud rohkem kui 5 %-l 800-st patsiendist, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi monoterapiat, ja 402-st patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebo pemetrekseedi monoterapiat säilitusraviks (uuring JMEN: N=663) ja jätkama pemetrekseediga säilitusravi (PARAMOUNT: N=539) uuringus. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud IIIB või IV staadiumi mitteväikeserakuline kopsuvähk ja nad olid eelnevalt saanud platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat. Mõlema uuringurühma patsiendid said lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed*** (N = 800)		Platseebo*** (N = 402)	
			Kõik raskusastmed (%)	3./4. raskusaste (%)	Kõik raskusastmed (%)	3./4. raskusaste (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini sisalduse langus	18,0	4,5	5,2	0,5
	Sage	Leukotsüütide arvu vähenemine	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiilide arvu vähenemine	8,4	4,4	0,2	0,0
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	17,3	0,8	4,0	0,2
		Isutus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Sage	Oksendamine	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiit/stomatit	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	ALAT (SGPT) aktiivsuse tõus	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT (SGOT) aktiivsuse tõus	5,9	0,0	1,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ketendus	8,1	0,1	3,7	0,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Sage	Valu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turse	5,6	0,0	1,5	0,0
Neerude häired	Sage	Neerude häired****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lühendid: ALAT = alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaataminotransferaas; CTCAE = kõrvaltoime üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*); NCI = *National Cancer Institute*; SGOT = seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-aminotransferaas; SGPT = seerumi glutamaat-püruvaat-aminotransferaas.

* Esinemissageduste definitsioon: Väga sage - $\geq 10\%$; Sage - $> 5\%$ ja $< 10\%$. Selle tabeli puhul kasutati 5% äralõiget (*cutoff*), et lisada kõik kõrvaltoimed, mis loeti võimalikult seotuks pemetrekseediga.

** Vt iga toksilisuse astme NCI CTCAE kriteeriumid (versioon 3.0; NCI 2003). Näidatud teatise määrad on vastavuses CTVAE versiooniga 3.0.

*** Integreeritud kõrvaltoimete tabelis on kombineeritud uuringute JMEN pemetrekseedi säilitusravi (N=663) ja PARAMOUNT pemetrekseedi jätkuv säilitusravi (N=539) tulemused.

****Kombineeritud termin hõlmab seerumi/vere kreatiniini sisalduse tõusu, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, neerupuudulikkust ja neerude/genitourinaarseid häireid.

Mistahes raskusastme kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest,

kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: febrilne neutropeenia, infektsioon, trombotsüütide arvu langus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, alopeetsia, sügelus, palavik (neutropeenia puudumisel), silma pindmine haigus (sh konjunktiviit), suurenenud pisaravool, pearinglus ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati < 1 % patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, multiformne erüteem, neerupuudulikkus, supraventrikulaarne arütmia ja kopsu trombemboolia.

Ohutust hinnati patsientidel, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi (N=800). Kõrvaltoimete esinemissagedust hinnati patsientidel, kes said ≤ 6 tsüklit pemetrekseedi säilituraviks (N=519), ning seda võrreldi patsientidega, kes said > 6 tsüklit pemetrekseedi (N=281). Kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu (kõik raskusastmed) täheldati pikemaajalises kasutamisel. Olulist võimalikult uuringuravimiga seotud 3./4. astme neutropeenia esinemissageduse tõusu täheldati pemetrekseedi pikemaajalise kasutamise puhul (≤6 tsüklit: 3,3 %, ≤6 tsüklit: 6,4 %: p=0,046. Pikemaajalise kasutamise puhul ei täheldatud ühegi teise 3./4./5. astme kõrvaltoime osas statistiliselt olulisi erinevusi.

Aeg-ajalt registreeriti pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal, tavaliselt teise tsütotoksilise ainega koosmanustamise korral, raskeid kardiovaskulaarseid ja tserebrovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkti, stenokardiat, ajuinsulti ja transitoorset ajuisheemiat. Enamusel patsientidest, kellel neid atakke täheldati, esinesid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskifaktorid.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati harva hepatiiti, olemuselt tõsist. Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati aeg-ajalt pantsütopeeniat. Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud koliiti (sealhulgas intestinaalne ja rektaalne veritsus, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga, soole mulgustumine, soolekärbus ja tüfliit).

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ka interstitsiaalset pneumoniiti koos hingamispuudulikkusega, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud tursete teket.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ösofagiiti/kiiritusösofagiiti.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga on sageli teatatud sepsisest, mis mõnel juhul on surmaga lõppenud.

Turuletulekujärgselt täheldati pemetrekseediga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on teatatud hüperpigmentatsioonist.

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on aeg-ajalt teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud nefrogeensest suhkruhaigusest ja neeru tubulaarne kroosist (esinemissagedus „teadmata“).

Kiiritusravi saanud patsientidel on aeg-ajalt täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale ravi pemetrekseediga või selle ajal (vt lõik 4.4).

Eelnevalt kiiritusravi saanud patsientidel on harva täheldatud kiiritusravist tingitud löövet (vt lõik 4.4). Aeg-ajalt on kirjeldatud perifeerse isheemia juhtusid, mis on mõnikord põhjustanud jäsme nekroosi. Harva on teatatud bulloosete seisundite esinemisest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist, mis mõnedel juhtudel on olnud surmaga lõppevad.

Harva on pemetrekseediga ravitud patsientidel teatatud immuunsest hemolüütilisest aneemiast.

Harva on teatatud anafülaktilisest šokist.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud peamiselt alajäsemete erütematoosset ödeemist. Teadmata esinemissagedusega on teatatud naha ja/või nahaaluskoe infektsioossetest ja mitteinfektsioossetest häiretest (nt äge bakteriaalne naha ja nahaaluskoe põletik, pseudotselluliit, dermatiit).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 ordineerida. Pemetrekseedi üleannustamise 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 tümidülaatsüntaasi (TS), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formültransferaasi (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 ravimi 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 randomiseeritult määratud uuringuravimi 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 mesoteliomi 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 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 märkimisväärseid 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 monoteerapiana 64-l eelnevalt keemiaravi mittedaanud pleura maliigse mesoteliomiga patsiendil. Üldine vastuse määr oli 14,1 %.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise rea 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 pemetrekseedi. Mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetrekseedi 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 pemetrekseedi ohutusprofiili osas.

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

Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel ITT populatsioonil

	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)	
▪ 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, esimese rea ravi:

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetrekseed 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 analüüsides ja toetavad AC kombinatsiooni mittehalvemust GC kombinatsiooniga võrreldes.

Progressioonivaba elulemus (PVE) ja üldine ravivastuse määr olid raviharude vahel sarnased: PVE mediaan oli pemetrekseedi 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 pemetrekseedi 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 riski suhtarv (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

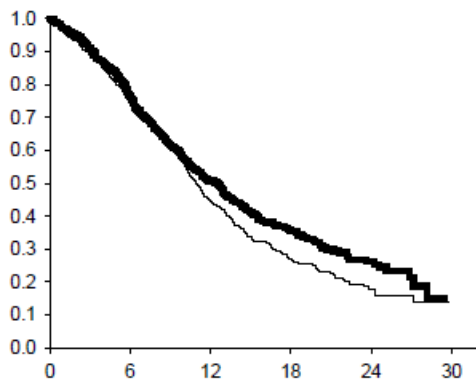
Lamerakuline (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050
-------------------------	---------------------	-------	----------------------	-------	---------------------	-------

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

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

Kaplani-Meieri graafikud üldsuremuse kohta histoloogia alusel

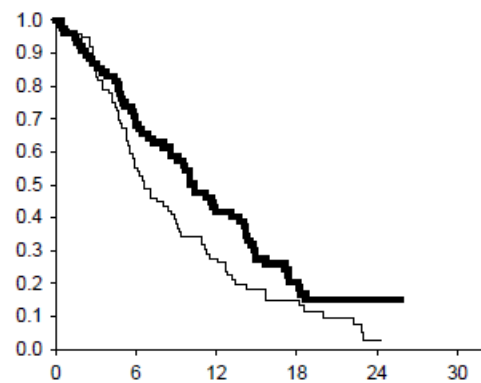
Adenokartsinoom



Elulemus (kuud)

Vertikaalsel teljel: Tõenäoline elulemus

Suurerakuline kartsinoom



Elulemus (kuud)

Histoloogiliste alamgruppide lõikes ei täheldatud pemetekseedil 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 pemetekseedi-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 tsüklit 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 pemetekseediga ja 3,5 tsüklit platseebot. ≥ 6 tsüklit sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsüklit pemetekseediga sai kokku 103 patsienti (23,4 %).

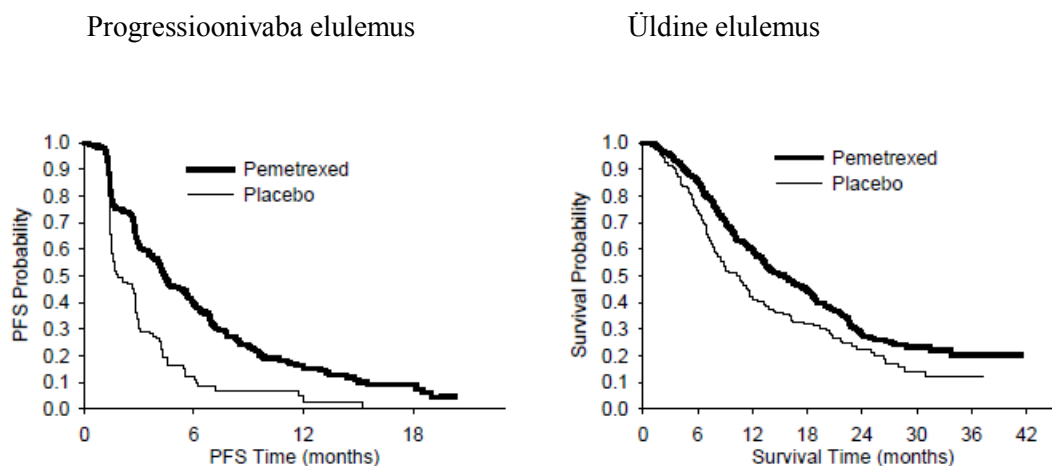
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist pemetekseedi-rühmas platseeborühmaga võrreldes ($n = 581$, sõltumatult hinnatud populatsioon; keskmine vastavalt 4,0 kuud ja 2,0 kuud) (riskisuhe = 0,60, 95 % CI = 0,49...0,73, $p < 0,00001$). Patsientide röntgenülesvõtete sõltumatu ülevaatus kinnitas uurija PFS hindamise tulemusi. Üldise elulemuse mediaan kõikidel uuringus osalenutel ($n = 663$) oli 13,4 kuud pemetekseedi-rühmas ja 10,6 kuud platseeborühmas, riskisuhe = 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, riskisuhe = 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 (riskisuhe = 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 pemetrekseedi-rühmas ja 13,6 kuud platseeborühmas (riskisuhe = 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 pemetrekseedi võrreldes platseeboga muu kui prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel:



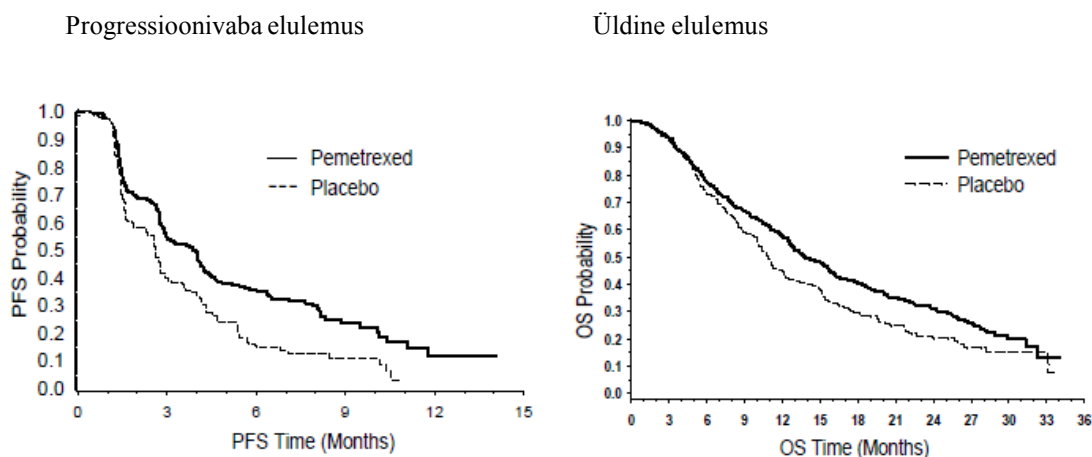
PARAMOUNT

Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + 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 tsükli esimese rea kaksikravi pemetrekseedi kombinatsioonis tsisplatiiniga. Pemetrekseedi + tsisplatiin induktsioonravi saanud 939 patsiendist randomiseeriti 539 patsienti saama säilitusravi pemetrekseedi või platseeboga. Pemetrekseedi + tsisplatiin 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. Keskmine aeg pemetrekseedi + tsisplatiin induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupid. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsükli pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsükli platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1 %), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsükli pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS'i osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebogrupid (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskide 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 pemetrekseed + tsisplatiin esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis (riskide suhe = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74). Pärast pemetrekseed/tsisplatiin induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseediga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud *versus* 11,0 kuud, riskisuhe = 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 pemetrekseed/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli üldise elulemuse mediaan pemetrekseedi grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskisuhe = 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 Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseediga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

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 kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

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 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 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 vilt mitteteketavate 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: 2 Detsember 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CIAMBRA 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

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

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal 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 maliigne mesoteliom

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

CIAMBRA kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esimese rea raviks patsientidel, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga (vt lõik 5.1).

CIAMBRA on näidustatud monoterapiiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleeruvalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (vt lõik 5.1).

CIAMBRA on näidustatud monoterapiiana teise rea ravimina patsientidele, kel esineb lokaalselt kaugelearenenud 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 veenisiseses

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) multivitaamiini. 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. Alkaalse fosfataasi, ASAT ja ALAT väärtusi ≤ 5 korda normi ülemisest piirist võib aktsepteerida sel juhul, kui tuumor on metastaseerunud maksa.

Annuse korrigeerimine

Annuse korrigeerimine 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.

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)

Pemetrekseed elimineerub eeskätt muutumatuks 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 käsitlemiseks ettevaatusabinõud vt lõik 6.6.

CIAMBRA tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli esimesel päeval. Juhised CIAMBRA manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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 toksilisuse 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 mittesaanud 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 neerukahjustusest, sealhulgas neerupuudulikkusest. Paljudel patsientidel, kel neid juhte esines, olid eelnevalt olemas neerukahjustuse tekkimise riskifaktorid, nagu dehüdratsioon ja eelnev hüpertensioon või diabeet. Turuletulekujärgselt on pemetrekseedi kasutamisel ainuravimina või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega teatatud ka nefrogeensest suhkrua 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 suhkrua 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, kel 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 tuleks olla teiste radiosensibiliseerivate toimeainete kasutamisel.

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

See 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 kreatiniini 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 kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel mittesteroidse põletikuvastase ravimi (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 (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min), kellele manustatakse pemetrekseedi, tuleb ettevaatusega kasutada MSPVR-ide või atsetüülsalitsüülhapet suuremates annustes.

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) peaks vältima samaaegset pemetrekseedi ja MSPVR (nt ibuprofeen) või aspiriini 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-de 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 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

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 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 ei ole teada, kas pemetrekseed imendub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid imikule. Pemetrekseedravi ajaks tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ometi on täheldatud, et pemetrekseed võib põhjustada väsimust. Seega tuleb patsiente hoiatada, et väsimuse esinemisel nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Seoses pemetrekseediga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, kasutatuna kas monoterapias või kombineerituna, lüüüdi 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 nekrolüüsi.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool esitatud tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusastmed, mida on täheldatud > 5 %-l 168-st mesotelioomi patsiendist, kes said randomiseeritult tsisplatiini ja pemetrekseedi, ning 163-st mesotelioomiga patsiendist, kes said randomiseeritult ainult tsisplatiini. Mõlemad ravigrupid hõlmasid eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsiente, kes said lisaks vajalikul määral foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

Kõrvaltoimed

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed/tsisplatiin		Tsisplatiin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granaulotsüütide	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukotsüütide vähenemine	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiini vähenemine	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombotsüütide vähenemine	23,2	5,4	8,6	0,0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon	6,5	4,2	0,6	0,6
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Sensoorne neuropaatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Sage	Maitsetundlikkuse häired	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit	5,4	0,0	0,6	0,0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksendamine	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiit/Farüngiit	23,2	3,0	6,1	0,0
		Iiveldus	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Kõhukinnisus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Sage	Düspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeetsia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

Neerude- ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiniini tõus	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini kliirensi vähenemine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toksilisuse erinevate astmete kohta vt *National Cancer Institute CTC 2.* versiooni, v.a. terminit “kreatiniini kliirensi vähenemine,”

**mis on tuletatud terminist “neeru- ja kuseteede häired”

*** Vastavalt *National Cancer Institute CTC-le* (v2,0; NCI 1998) tuleb maitsetundlikkuse häiret ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti $\geq 1\%$ -l ja $\leq 5\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid neerupuudulikkus, infektsioon, palavik, neutropeenia palavikuga, ASAT, ALAT ja GGT tõus, urtikaaria ja valu rinnus. Kliiniliselt olulisteks CTC toksilisusteks, mida registreeriti $< 1\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud tsisplatiini ja pemetrekseedi gruppi, olid arütmia ja motoorne neuropaatia.

Alljärgnevas tabelis on esitatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on registreeritud $> 5\%$ -l 265 patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud gruppi, milles manustati ainult pemetrekseedi koos foolhappe ja B₁₂-vitamiini lisandiga, ja 276 patsiendist, kes olid randomiseeritult määratud ainult dotsetakseeli gruppi. Kõigil patsientidel oli diagnoositud lokaalselt progresseerunud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk ning nad olid saanud eelnevat keemiaravi.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime*	Pemetrekseed N = 265		Dotsetakseel N = 276	
			Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisus (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutrofiilide/granulotsüütide vähenemine	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukotsüütide vähenemine	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiini vähenemine	19,2	4,2	22,1	4,3
	Sage	Trombotsüütide vähenemine	8,3	1,9	1,1	0,4
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksendamine	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiit/Farüngiit	14,7	1,1	17,4	1,1
		Iiveldus	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Sage	Kõhukinnisus	5,7	0,0	4,0	0,0

Maksa ja sapiteede häired	Sage	SGPT (ALAT) tõus	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (ASAT) tõus	6,8	1,1	0,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ ketendus	14,0	0,0	6,2	0,0
	Sage	Sügelus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeetsia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	34,0	5,3	35,9	5,4
	Sage	Palavik	8,3	0,0	7,6	0,0

*Toksilisuse iga astme kohta vt *National Cancer Institute* CTC 2. versiooni.

** Vastavalt *National Cancer Institute* CTC (v2,0; NCI 1998) tuleb alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseediga.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisusteks, mida registreeriti $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, olid neutropeeniata infektsioon, neutropeenia palavikuga, allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, kreatiniini taseme tõus, motoorne neuropaatia, sensoorne neuropaatia, *erythema multiforme* ja kõhuvalu.

Kliinilise tähtsusega CTC toksilisuseks, mida registreeriti $< 1\%$ -l patsientidest, kes olid randomiseeritult määratud pemetrekseedi gruppi, oli supraventrikulaarne arütmia.

Kolme pemetrekseedi monoterapia 2. faasi uuringu ($n = 164$) integreeritud tulemused ja ülal kirjeldatud pemetrekseedi monoterapia 3. faasi uuringu tulemused olid kliiniliselt oluliste 3. ja 4. astme laboratoorsete toksilisusenähtude poolest sarnased, v.a. neutropeenia (vastavalt 12,8 % ja 5,3 %) jaalaniinaminotransferaasi tõus (vastavalt 15,2 % ja 1,9 %). Need erinevused olid arvatavasti tingitud patsientide populatsioonierinevustest, sest 2. faasi uuringud hõlmasid nii eelneva keemiaravita kui ka tõhusalt eelravitud rinnanäärmevähiga patsiente, kel esinesid eelnevalt maksa metastaasid ja/või kõrvalekalded maksafunktsiooni testides enne ravi.

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, millel arvati võimalikku seost uuringuravimiga ja mida täheldati rohkem kui 5 %-l 839-st mitteväikerakk-kopsuvähki põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, ja 830-st mitteväikerakk-kopsuvähki põdevast patsiendist, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja gemtsitabiini rühma. Kõik patsiendid said uuringuravimit esialgse ravina lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähki puhul ning mõlema ravirühma patsiendid said täiendavat ravi foolhappe ja B₁₂-vitamiiniga.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime**	Pemetrekseedi/ tsisplatiin (N = 839)		Gemtsitabiini/ tsisplatiin (N = 830)	
			Kõigi astmete toksilisused (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)	Kõigi astmete toksilisused (%)	3. kuni 4. astme toksilisus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini vähenemine	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropeenia/ granulotsütopeenia	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukopeenia	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombotsütopeenia	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Maitseaistingu häired	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksendamise	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Kõhukinnisus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiit/farüngiit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Kõhulahtisus ilma kolostoomita	12,4	1,3	12,8	1,6
	Sage	Düspepsia/kõrvetised	5,2	0,1	5,9	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Sage	Lööve/ketendus	6,6	0,1	8,0	0,5
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiniini tõus	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-väärtused < 0,05, võrreldes pemetrekseedi/tsisplatiini gemtsitabiini/tsisplatiiniga Fisheri täpsustesti abil.

** Toksilisuse iga astme kohta vt *National Cancer Institute CTC* (v2,0; NCI 1998)

*** Vastavalt *National Cancer Institute CTC*-le (v2,0; NCI 1998) tuleb maitseaistingu häireid ja alopeetsiat registreerida ainult 1. või 2. astmena.

Selles tabelis kasutati 5 %-list äralõiget, et kaasata kõiki juhtumeid, mille puhul peeti võimalikuks seost pemetrekseedi ja tsisplatiiniga.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtumitena, mida täheldati sagedusega $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid ASAT tõus, ALAT tõus, infektsioon, febrilne neutropeenia, neerupuudulikkus, palavik, dehüdratsioon, konjunktiviit ja kreatiniini kliirensi vähenemine.

Kliiniliselt oluliste toksilisuse juhtudena, mida täheldati sagedusega < 1 % patsientidest, kes olid randomiseeritud tsisplatiini ja pemetrekseedi rühma, olid GGT tõus, rindkerevalu, arütmia ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt olulised toksilised toimed olid soolises löikes ühesugused kogu patsientide populatsioonil, kes said pemetrekseedi ja tsisplatiini.

Järgnevas tabelis on toodud nende uuringuravimiga võimalikult seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste, mida on kirjeldatud rohkem kui 5 %-l 800-st patsiendist, kes randomiseeriti saama

pemetrekseedi monoteeraapiat, ja 402-st patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot pemetrekseedi monoteeraapia säilitusraviks kasutamise uuringus (uuring JMEN: N:663) ja jätkama pemetrekseediga säilitusravi (PARAMOUNT: N=539) uuringus. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud IIIB või IV astme mitteväikeserakuline kopsuvähk ja nad olid eelnevalt saanud platinapreparaati sisaldavat kemoteeraapiat. Mõlema uuringurühma patsiendid said lisaks foolhapet ja B₁₂-vitamiini.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvaltoime**	Pemetrekseed*** (N = 800)		Platseebo*** (N = 402)	
			Kõik raskusastmed (%)	3./4. raskusaste (%)	Kõik raskusastmed (%)	3./4. raskusaste (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Hemoglobiini sisalduse langus	18,0	4,5	5,2	0,5
	Sage	Leukotsüütide arvu vähenemine	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiilide arvu vähenemine	8,4	4,4	0,2	0,0
Närvisüsteemi häired	Sage	Sensoorne neuropaatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	17,3	0,8	4,0	0,2
		Isutus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Sage	Oksendamine	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiit/stomatit	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sapiteede häired	Sage	ALAT (SGPT) aktiivsuse tõus	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT (SGOT) aktiivsuse tõus	5,9	0,0	1,7	0,0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve/ketendus	8,1	0,1	3,7	0,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Sage	Valu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turse	5,6	0,0	1,5	0,0
Neerude häired	Sage	Neerude häired	7,6	0,9	1,7	0,0

Lühendid: ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; CTCAE = kõrvaltoime üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*); NCI = *National Cancer Institute*; SGOT = seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-aminotransferaas; SGPT = seerumi glutamaat-püruvaat-aminotransferaas.

* Esinemissageduste definitsioon: Väga sage - $\geq 10\%$; Sage - $> 5\%$ ja $< 10\%$. Selle tabeli puhul kasutati 5% äralõiget (*cutoff*), et lisada kõik kõrvaltoimed, mis loeti võimalikult seotuks pemetrekseediga.

** Vt iga toksilisuse astme NCI CTCAE kriteeriumid (versioon 3.0; NCI 2003). Näidatud teatise määrad on vastavuses CTVAE versiooniga 3.0.

*** Integreeritud kõrvaltoimete tabelis on kombineeritud uuringute JMEN pemetrekseedi säilitusravi (N=663) ja PARAMOUNT pemetrekseedi jätkuv säilitusravi (N=539) tulemused.

****Kombineeritud termin hõlmab seerumi/vere kreatiniini sisalduse tõusu, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, neerupuudulikkust ja neerude/genitourinaarseid häireid.

Mistahes raskusastme kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati $\geq 1\%$ ja $\leq 5\%$ patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: febrilne neutropeenia, infektsioon, trombotsüütide arvu langus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, alopeetsia, sügelus, palavik (neutropeenia puudumisel), silma pindmine haigus (sh konjunktiviit), suurenenud pisaravool, peeringlus ja motoorne neuropaatia.

Kliiniliselt oluline CTC toksilisus, mida kirjeldati $<1\%$ patsientidest, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi, hõlmab järgimisi kõrvaltoimeid: febrilne neutropeenia, allergiline reaktsioon/ülitundlikkus, motoorne neuropaatia, multiformne erüteem, supraentrikulaarne arütmia ja kopsu trombemboolia.

Ohutust hinnati patsientidel, kes randomiseeriti saama pemetrekseedi (N=800). Kõrvaltoimete esinemissagedust hinnati patsientidel, kes said ≤ 6 tsüklit pemetrekseedi säilitusraviks (N=519), ning seda võrreldi patsientidega, kes said > 6 tsüklit pemetrekseedi (N=281). Olulist võimalikult uuringuravimiga seotud 3/4. astme neutropeenia esinemissageduse tõusu täheldati pemetrekseedi pikema avaldumise puhul (≤ 6 tsüklit: 3,3 %, ≤ 6 tsüklit: 6,4 %: p=0,046). Pikemaajalise kasutamise puhul ei täheldatud ühegi üksiku 3./4./5. astme kõrvaltoimete osas statistiliselt olulisi erinevusi.

Aeg-ajalt registreeriti pemetrekseedi kliiniliste uuringute ajal, tavaliselt teise tsütotoksilise ainega koosmanustamise korral, raskeid kardiovaskulaarseid ja tserebrovaskulaarseid atakke, sh müokardiinfarkti, stenokardiat, ajuinsulti ja transitoorset ajuisheemiat. Enamusel patsientidest, kellel neid atakke täheldati, esinesid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskifaktorid.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati harva hepatiiti, olemuselt tõsist. Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga täheldati aeg-ajalt pantsütopeeniat. Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud koliiti (sealhulgas intestinaalne ja rektaalne veritsus, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga, soole mulgustumine, soolekärbus ja tüfliit).

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ka interstitsiaalset pneumoniiti koos hingamispuudulikkusega, mis on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud tursete teket.

Pemetrekseediga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt täheldatud ösofagiiti/kiiritusösofagiiti.

Kliiniliste uuringute ajal pemetrekseediga on sageli teatatud sepsisest, mis mõnel juhul on surmaga lõppenud.

Turuletulekujärgselt täheldati pemetrekseediga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli on teatatud hüperpigmentatsioonist.

Ainult pemetrekseedi või koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega manustamisel on aeg-ajalt teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud nefrogeensest suhkruataste diabeedist ja neeru tubulaarne kroosist (esinemissagedus „teadmata“).

Kiiritusravi saanud patsientidel on aeg-ajalt täheldatud kiirituskopsupõletikku kas enne või peale ravi pemetrekseediga või selle ajal (vt lõik 4.4).

Eelnevalt kiiritusravi saanud patsientidel on harva täheldatud kiiritusravist tingitud löövet (vt lõik 4.4). Aeg-ajalt on kirjeldatud perifeerse isheemia juhtusid, mis on mõnikord põhjustanud jäsme nekroosi. Harva on teatatud bulloosete seisundite esinemisest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist, mis mõnedel juhtudel on olnud surmaga lõppevad.

Harva on pemetrekseediga ravitud patsientidel teatatud immuunsest hemolüütilisest aneemiast.

Harva on teatatud anafülaktilisest šokist.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud peamiselt alajäsemete erütematoosset ödeemist. Teadmata esinemissagedusega on teatatud naha ja/või nahaaluskoe infektsioossetest ja mitteinfektsioossetest häiretest (nt äge bakteriaalne naha ja nahaaluskoe põletik, pseudotselluliit, dermatiit).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 ordineerida. Pemetrekseedi üleannuse 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), dihidrofolaaadi reduktaasi (DHFR) ja glütsiinamiid-ribonukleotiidi formültransferaasi (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 ravimi kestmam toime maliigsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Mesotelioom

Multitsentriline, randomiseeritud, üksikpime 3. faasi uuring EMPHACIS, milles pleura maliigse mesotelioomiga, 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 foolhappet ja B₁₂-vitamiini. Selle uuringu primaarne analüüs hõlmas kõigi patsientide populatsiooni, kes olid randomiseeritud määratud uuringuravimi gruppi (randomiseeritud ja ravitud). Alagrupi analüüs teostati nende patsientidega, kes said kogu uuringu ravikuuri jooksul lisaks foolhappet 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 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 ilmses, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus (212 patsienti) esines statistiliselt märkimisväärne pleura maliigse mesotelioomiga seotud kliiniliselt oluliste sümptomite (valu ja düspnoe) paranemine kui ainult tsisplatiini harus (218 patsienti). Samuti täheldati kopsufunktsiooni testide statistiliselt märkimisväärseid erinevusi. Raviharud eristusid seeläbi, et pemetrekseedi/tsisplatiini harus kopsufunktsioon paranes, kuid kontrollharus kopsufunktsioon aja jooksul halvenes.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk, teise rea 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 kemoteraapia ei sisaldanud pemetrekseedi. Mitteväikerakk-kopsuvähi histoloogia mõju raviefektile üldise elulemuse osas oli pemetrekseedi 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 pemetrekseedi ohutusprofili osas.

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

Pemetrekseedi ja dotsetakseeli efektiivsuse võrdlus mitteväikerakk-kopsuvähi

patsientidel ITT populatsioonil

	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)	
▪ 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 = ravikavatsus; n = kogu populatsiooni suurus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk, esimese rea ravi:

Ühes multitsentrilises, randomiseeritud, avatud 3. faasi uuringus, milles võrreldi pemetrekseedi ja tsisplatiini gemtsitabiini ja tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kel esines lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud (IIIb või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV), näidati, et pemetrekseed koos tsisplatiiniga (ravikavatsusega [ITT] populatsioonil n = 862) vastas oma esmasele eesmärgile ning omas samasugust kliinilist efektiivsust üldsuremuse (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 populatsioonil. Põhilisi efektiivsujärgelduste tundlikkuse analüüse hinnati ka protokollis kvalifitseeritud (PQ) populatsioonil. 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 pemetrekseedi 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 pemetrekseedi 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 (ülevaatuseks 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 populatsioon ja histoloogilised alagrupid.

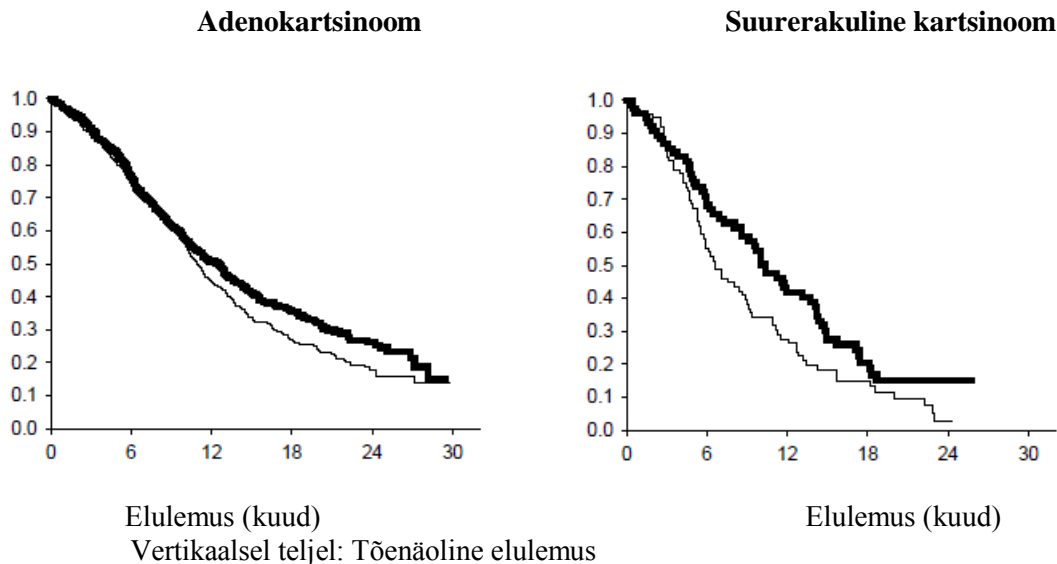
ITT populatsioon ja histoloogilised alagrupid	Üldelulemuse mediaan kuudes (95 % CI)				Korrigeeritud riski suhtarv (95 % CI)	Paremuse p-väärtus
	Pemetrekseed + tsisplatiin		gemtsitabiin + tsisplatiin			
ITT populatsioon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
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 = ravikavatus; N = kogu populatsiooni suurus.

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

Kaplani-Meieri graafikud üldsuremuse kohta histoloogia alusel



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

Pemetrekseed 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

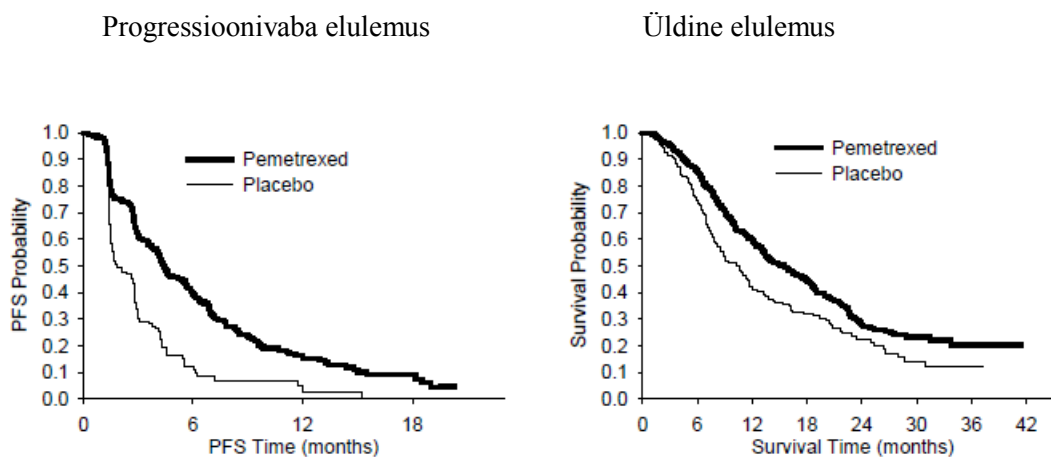
Mitmetsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseedi-säilitusravi pluss parima toetusravi (*best supportive care*, BSC) ($n = 441$) ning platseebo pluss BSC ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) 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, paklitakseli või dotsetakseliga. 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 tsükli säilitusravi pemetrekseediga ja 3,5 tsükli platseebot. ≥ 6 tsükli sai kokku 213 patsienti (48,3 %) ja ≥ 10 ravitsükli 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, riskisuhe = 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, riskisuhe = 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 (riskisuhe = 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 (riskisuhe = 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

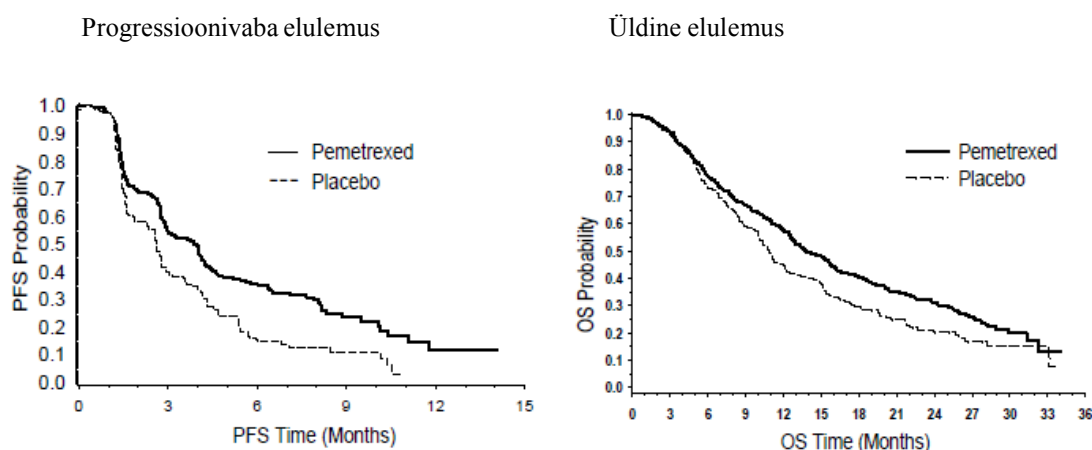
Multitsentriline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseed + BSC jätkuva säilitusravi (n = 359) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo + BSC'ga (n = 180) patsientidel, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) NSCLC muu kui valdavalt lamerakulise histoloogiaga ning kellel haigus ei progresseerunud pärast 4 tsükli esimese rea 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. Keskmine aeg pemetrekseedi + tsisplatiini induktsioonravi algusest kuni säilitusravi alguseni oli 2,96 kuud nii pemetrekseedi kui platseebogrupid. Randomiseeritud patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni. Efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseerimise hetkest pärast esimese rea (induktsioon) ravi lõpuleviimist. Patsiendid said keskmiselt 4 tsükli pemetrekseedi säilitusravi ja 4 tsükli platseebot. Kokku lõpetas ≥ 6 tsüklilise säilitusravi pemetrekseediga 169 patsienti (47,1 %), mis kokku moodustas vähemalt 10 tsükli pemetrekseediga.

Uuringus saavutati eelnevalt püstitatud esmased tulemusnäitajad. Pemetrekseedi grupis olid PFS'i osas statistiliselt olulised paremad näitajad võrreldes platseebogrupid (n = 472, sõltumatult hinnatud populatsioon; vastavalt keskmiselt 3,9 kuud ja 2,6 kuud) (riskide 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 pemetrekseid + tsisplatiin esimese rea ravina induktsioonravis) oli uurija poolt hinnatud keskmine PFS 6,9 kuud pemetrekseedi grupis ja 5,59 kuud platseebo grupis (riskide suhe = 0,59 95 % CI = 0,47-0,74).

Pärast pemetrekseid/tsisplatiin induktsioonravi (4 tsükli), oli ravi pemetrekseidiga üldise elulemuse suhtes statistiliselt platseebost parem (mediaan 13,9 kuud versus 11,0 kuud, riskisuhe = 0,78, 95 % CI=0,64-0,96, p=0,0195). Elulemuse lõpliku analüüsi ajal oli 28,7 % pemetrekseid-grupi patsientidest elus või väljunud jälgimise ajal uuringust, võrreldes 21,7 % platseebo-grupi patsientidega. Pemetrekseidiga 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 pemetrekseidiga patsientidel vastavalt 58 % ja 32 % võrreldes platseebo grupi 45 % ja 21 %-ga. Alates pemetrekseid/tsisplatiin esimese rea induktsioonravist oli üldise elulemuse mediaan pemetrekseidiga grupis 16,9 kuud ja platseebogrupis 14,0 kuud (riskisuhe = 0,78, 95 % CI=0,64...0,96). Patsientide protsent, kes said uuringu järgselt ravi, oli pemetrekseidiga grupis 64,3 % ja platseebo grupis 71,7 %.

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



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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pemetrekseidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuste korral (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pemetrekseidiga farmakokineetilisi omadusi pärast tema manustamist monoterapiana on hinnatud 426-l erinevate soliidtuumoritega vähipatsiendil, kellele manustati 10-minutilise infusioonina 0,2...838 mg/m² annuseid. Pemertrekseidiga jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral on 9 l/m². *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 81 % pemertrekseidiga seondub plasmavalkudega. Neerukahjustuse erinevad astmed ei mõjuta märkimisväärselt valguseonduvust. Pemertrekseidiga metaboliseerub vähesel määral maksas. Pemertrekseidiga elimineerub peamiselt uriiniga, kusjuures 24 tunni jooksul pärast manustamist on 70...90 % annusest tuvastatav uriinis algsel kujul. *In vitro* uuringud viitavad, et pemertrekseidiga eritub aktiivselt OAT3 abil (orgaaniline anioonide transportija). Pemertrekseidiga tootlane 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 pemertrekseidiga kogus (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurenevad annusega võrdeliselt. Pemertrekseidiga

farmakokineetika on korduvate ravitsüklite 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 veenisiseid 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 testis. Hiirtega läbiviidud *in vivo* mikrotuuma 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 kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

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

Avamata viaal

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 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 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 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 vilt mittetekitavate ainetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1055/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2 Detsember 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) 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

Iga viaal sisaldab 100 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi hemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 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 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks 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
Luksenburg

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-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 100 mg infusioonilahuse kontsentradi 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

Iga viaal sisaldab 500 mg pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedi hemipentahüdraadina).

Pärast lahustamist sisaldab iga viaal 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 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, 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 sisepeinda) raviks patsientidel, kes ei ole eelnevat keemiaravi saanud.

CIAMBRA't kasutatakse ka kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsuvähi kauglearenenud staadiumis patsientidel esialgseks raviks.

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

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

2. Mida on vaja teada enne CIAMBRA kasutamist

Ärge kasutage CIAMBRA't

- kui te olete pemetrekseedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnapiimaga, siis peate CIAMBRA-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 vaktsineeritud, 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'l puudub asjakohane kasutamine lastel.

Muud ravimid ja CIAMBRA

Kui kasutate ravimeid valu või põletiku (turse) vastu – nt “mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks” (MSPVR-d) nimetatavaid, 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-ravi ajal peavad naised rakendama tõhusat kontratseptsiooni.

Imetamine

Kui imetate last, siis rääkige sellest arstile. Imetamine tuleb CIAMBRA-ravi 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 käsitsemisel eriti ettevaatlik.

CIAMBRA sisaldab naatriumi

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

CIAMBRA 500 mg sisaldab ligikaudu 54 mg naatriumi (peamine keedusoola komponent) ühes viaalis, mis on võrdne 2,7 %-ga soovitatud maksimaalsest ööpäevasest naatriumi annusest täiskasvanul.

3. Kuidas CIAMBRA't kasutada

CIAMBRA annus on 500 milligrammi 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 milligrammile 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° C 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 limaskesta 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 (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st)

Valgete vererakkude arvu langus
Madal hemoglobiini tase (aneemia)
Madal trombotsüütide arv
Kõhulahtisus
Oksendamine
Valu, punetus, paistetud või haavandid suus
Iiveldus
Isukaotus
Väsimus
Nahalööve
Juuste väljalangus
Kõhukinnisus
Tundlikkuse langus
Neerud: kõrvalekalle vereanalüüsides

Sage (võib esineda kuni 1-l patsiendil 10st)

Allergiline reaktsioon: nahalööve / kipitus- või kihelustunne
Infektsioon, sh sepsis
Palavik
Veetustumine
Neerupuudulikkus
Naha ärritus ja sügelus
Valu rinnus
Lihasnõrkus
Konjunktiviit (silmapõletik)
Maoärritus
Valu kõhus
Maitseaistingu muutus
Maks: kõrvalekalle vereanalüüsides
Vesised silmad
Suurenenud naha pigmentatsioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l patsiendil 100st)

Äge neerupuudulikkus
Kiire südametegevus
CIAMBRA / kiiritusravi ajal on täheldatud söögitoru sisepinna põletikku.
Koliit (jämesoole limaskestast põletik, millega võib kaasneda soolte või jämesoole veritsus)
Interstitsiaalne kopsupõletik (armid kopsu õhupaunades)
Tursed (vedeliku ülemäärane kogunemine kudedes, mis põhjustab tursete teket).
Mõnedel patsientidel on CIAMBRA-ravi ajal esinenud südameatakke, insulti või „mikroinsulti“, enamasti kombineerimise korral teiste kasvaja ravimitega.
Pantsütopeenia – see on kombinatsioon valgevereliblede, punavereliblede ja vereliistakute vähesusest.
Kiirituskopsupõletikku (kiiritusega seotud kopsu õhupaunakeste armistumine) võib esineda patsientidel, kes on saanud kiiritusravi kas eelnevalt, samal ajal või pärast ravi CIAMBRA'ga.
Teatatud on valust jäsemetes, madalast kehatemperatuurist ja nahavärvuse muutusest.
Verehüübed kopsuveresoontes (kopsu trombemboolia)

Harv (võib esineda kuni 1-l patsiendil 1000st)

Kiiritusest tingitud lööve (nahalööve, mis sarnaneb ägedale päikesepõletusele), mis võib avalduda nahal, mis on eelnevalt saanud kiiritusravi. See võib avalduda päevi kuni aastaid pärast kiiritusravi.
Bulloossed seisundid (naha villiline haigus) –sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs
Immuunne hemolüütiline aneemia (antikehadest tingitud vere punaliblede hävinemine)
Hepatiit (maksapõletik)
Anafülaktiline šokk (tõsine allergiline reaktsioon)

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Alajäsemete turse koos valu ja punetusega

Uriinierituse suurenemine

Janu ja suurenenud veetarbimine

Hüpernatreemia – vere naatriumisalduse suurenemine

Nahapõletik, peamiselt alajäsemetel koos turse, valu ja punetusega

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 teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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 kasutada 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: Iga viaal sisaldab 100 milligrammi pemetrekseedi (dinaatriumpemetrekseedhemipentahüdraadina).

CIAMBRA 500 mg: Iga viaal sisaldab 500 milligrammi 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.

Müügiloo 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 müügiloo 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 +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 käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik. Soovitatakse kasutada kaitsekindaid. Pemetrekseedi lahuse nahale sattumisel peske nahka kohe ja põhjalikult seebi ja veega. Pemetrekseedi lahuse sattumisel limaskestale loputage 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 ainete puhul.

LISA IV

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet pemetrekseedi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Pemetrekseedi kasutajatel on sageli teatatud pigmentatsioonihäiretest. Originaalravimi kohta kogutud andmetest tuvastati 141 pigmentatsioonihäirete juhtu, nagu hüperpigmentatsioon (n = 48) ja mujal liigitamata pigmentatsioonihäired (n = 80), mille korral esines tavaliselt tume või suurenenud pigmentatsioon, mitme juhu korral teatati ka kõrvaltoimete kadumisest ravi ärajätmise korral ning kõrvaltoimete taastekkest ravi taasalustamisel. Seda toetavad ka kliinilise uuringu andmed. Seega on piisavalt tõendeid, mis viitavad põhjuslikule seosele pemetrekseedi kasutamise ja hüperpigmentatsiooni vahel. Seetõttu uuendatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja muudetakse vastavalt pakendi infolehte.

Teadmata esinemissagedusega on teatatud tselluliidi, pseudotselluliidi, dermatiidi ja naha ja nahaaluskoe põletiku juhtudest. Originaalravimi kohta kogutud andmetest tuvastati 91 tselluliidi, 42 dermatiidi, 13 naha ja nahaaluskoe ja 3 pseudotselluliidi juhtu. Seega on piisavalt tõendeid, mis viitavad põhjuslikule seosele pemetrekseedi kasutamise ning naha ja/või nahaaluskoe infektsioosete ja mitteinfektsioosete häirete vahel, sealhulgas äge bakteriaalne naha ja nahaaluskoe põletik, tselluliit, pseudotselluliit ja dermatiit. Seetõttu uuendatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja muudetakse vastavalt pakendi infolehte.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Pemetrekseedi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et pemetrekseedi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite komitee soovib müügiloa (müügilubade) tingimusi muuta.