

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CIAMBRA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää pemetreksedidinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksedia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksedia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 11 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen osmolaliteetti on 230–270 mOsmol/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooma

CIAMBRA yhdessä sislatiinin kanssa on tarkoitettu pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa, ja kun leikkaushoito ei ole mahdollinen.

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

CIAMBRA yhdessä sislatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

CIAMBRA on tarkoitettu monoterapiana ylläpitoheidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ole edennyt heti platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

CIAMBRA on tarkoitettu monoterapiana toisen linjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

CIAMBRA-valmistetta saa antaa vain syövän solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

## Annostus

### CIAMBRA yhdessä sisplatiinin kanssa

CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavanainfuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta kaksi tuntia kestäväenä infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille täytyy antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (ks. tarkat annostusohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

### CIAMBRA-monoterapia

Potilaille, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen, CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

### Esilääkitys

Ilmoreaktioiden ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen pienentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidia annetaan määrä, joka vastaa suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa annettavaa 4 mg:n deksametasoniannosta (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksedia saaville potilaille täytyy lisäksi antaa vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden täytyy ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350 – 1 000 mikrogrammaa). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle täytyy antaa vähintään viisi annosta foolihappoa, ja annostelun täytyy jatkua koko hoidon ajan ja 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille täytyy antaa myös B<sub>12</sub>-vitamiini-injektio (1 000 mikrogrammaa) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen kerran joka kolmannen syklin aikana. Seuraavat B<sub>12</sub>-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

### Seuranta

Ennen jokaista annosta pemetreksedia saavilta potilailta on tutkittava täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden määrä. Munuaisten ja maksan toiminnan arvioimiseksi veriarvot on määritettävä aina ennen solunsalpaajahoidon aloitusta. Potilaalla on oltava seuraavat arvot ennen jokaisen solunsalpaajahoitosyklin aloittamista: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC)  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrä  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 45$  ml/min.

Kokonaisbilirubiini  $\leq 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT)  $\leq 3$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. AFOS-, ASAT- ja ALAT-arvot, jotka ovat  $\leq 5$ -kertaisia viitealueen ylärajaan nähden, ovat hyväksyttäviä, jos potilaan maksassa on kasvain.

### Annoksen muuttaminen

Annosmuutokset myöhempien hoitosykliden alussa on tehtävä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiirien) tai ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan mahdollistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan hoitoa jatketaan taulukoiden 1, 2 ja 3 ohjeiden mukaan, jotka koskevat CIAMBRA-valmistetta käyttöä yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

<b>Taulukko 1 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus</b>	
Alin ANC-arvo < 500/mm <sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrän alin arvo ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)
Verihiutaleiden määrän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> alimmasta ANC-arvosta riippumatta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)
Verihiutaleiden määrän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> ja verenvuotoa <sup>a</sup> , alimmasta ANC-arvosta riippumatta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)

<sup>a</sup>Nämä kriteerit täyttävät National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) määritelmän yleisten toksisuuskriteerien vähintään asteen 2 verenvuodolle

Jos potilaalle kehittyy vähintään asteen 3 ei-hematologista toksisuutta (muuta kuin neurotoksisuutta), CIAMBRA-hoito on keskeytettävä, kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

<b>Taulukko 2 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA-annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa, tai asteen 3 tai 4 ripuli	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup> National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) <sup>b</sup> Neurotoksisuutta lukuun ottamatta

Jos ilmenee neurotoksisuutta, CIAMBRA-valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

<b>Taulukko 3 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus</b>		
<b>Yleisten toksisuuskriteerien mukainen vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>CIAMBRA-annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup> National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998)

CIAMBRA-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee hematologista tai ei-hematologista asteen 3 tai 4 toksisuutta sen jälkeen, kun annosta on pienennetty kaksi kertaa. Hoito on lopetettava välittömästi, jos todetaan asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että vähintään 65-vuotiailla olisi suurempi haittavaikutusten riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen pienentämistä suositellaan kaikille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

CIAMBRA-valmisteen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista pediatrisille potilaille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistusmenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)*

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $\geq 45$  ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen muuttamista suositellaan kaikille potilaille. Pemetreksedin käytöstä potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 45$  ml/min, ei ole riittävästi tietoa, joten pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen ja pemetreksedin farmakokinetiikan välillä ei ole havaittu yhteyttä. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, kuten  $> 1,5$ -kertainen bilirubiiniarvo viitealueen ylärajaan nähden ja/tai aminotransferaasiarvo, joka on  $> 3,0$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden (ei etäpesäkkeitä maksassa) tai  $> 5,0$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden (etäpesäkkeitä maksassa), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

### Antotapa

CIAMBRA on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. CIAMBRA annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Ks. kohdasta 6.6 ennen CIAMBRA-valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet CIAMBRA-valmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samaan aikaan otettu keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Pemetreksedi voi lamata luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8). Yleensä myelosuppressio on annosta rajoittava tekijä. Potilaita on seurattava myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksedia pidä antaa ennen kuin ANC-arvo palautuu tasolle  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrä tasolle  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>. Myöhempien syklien kohdalla annosta pienennetään edellisen hoitosyklin absoluuttisen neutrofiilien määrän alimman arvon, verihiutaleiden määrän ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B<sub>12</sub>-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta ja asteen 3/4 hematologisten ja ei-hematologisten haittavaikutusten, kuten neutropenian, kuumeisen neutropenian ja asteen 3/4 neutropeniaan liittyvän infektion, vähenemistä. Siksi kaikkia pemetreksedihoitoa saavia

potilaita täytyy kehottaa käyttämään foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät saaneet kortikosteroidia esilääkityksenä. Esilääkitys deksametasonilla (tai vastaavalla) voi pienentää ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

Riittävää määrää potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole tutkittu. Siksi pemetreksedin käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min (ks. kohta 4.2).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min) sairastavien potilaiden on vältettävä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kuten ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon (> 1,3 g/vrk), käyttöä 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4,5). Pemetreksedihoitoa saamaan soveltuvien lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on lopetettava pitkän eliminaatiopuoliintumisajan omaavien tulehduskipulääkkeiden käyttö vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäiväksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Vakavia munuaisiin liittyviä tapahtumia, kuten munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, on ilmoitettu käytettäessä pemetreksedia yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Monilla näistä potilaista oli taustalla munuaisiin liittyvien tapahtumien riskitekijöitä, kuten dehydraatio tai todettu kohonnut verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

Poikkeavan nesteen kertymisen, kuten pleuraeffuusion tai askiteksen, vaikutusta pemetreksediin ei ole täysin selvitetty. Vaiheen 2 pemetrekseditutkimuksessa, johon osallistui 31 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain ja poikkeava nestekertymä, pemetreksedin normalisoidulla annoksella plasman pemetreksedipitoisuudessa tai pemetreksedin puhdistumassa ei todettu eroja verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut poikkeavia nestekertymiä. Jos potilaalla on poikkeava nestekertymä, on sen vuoksi harkittava nesteen poistoa ennen pemetreksedin antoa, mutta se ei välttämättä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon gastrointestinaalisen toksisuuden vuoksi on havaittu vaikeaa dehydraatiota. Siksi potilaille on annettava riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja/tai sen jälkeen.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia, kuten sydäninfarktia ja aivoverisuonitapahtumia, on ilmoitettu melko harvoin, ja yleensä ne ovat ilmenneet jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikentyminen on syöpäpotilailla yleistä. Siksi elävien heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Pemetreksedilla voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana (ks. kohta 4.6).

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen. Näihin potilaisiin on kiinnitettävä erityisesti huomiota ja muiden sädeherkistäjien käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

Sädereaktion uusiutumistapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa viikkoja tai vuosia aiemmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmän suodattamalla glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkevalmisteiden (esim. aminoglykosidin, loop-diureettien, platinayhdisteiden tai siklosporiinin) käyttö voi mahdollisesti hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiniinipuhdistumaa on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Muiden myös tubulusten kautta erittyvien aineiden (esim. probenesidin tai penisilliinin) samanaikainen käyttö voi mahdollisesti hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa. Kreatiniinipuhdistumaa on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), suuret annokset NSAID-lääkkeitä (kuten ibuprofeenia > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappoa (> 1,3 g/vrk), saattavat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. Näin ollen on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti pemetreksedin kanssa käytetään suuria annoksia tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min).

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min), on vältettävä NSAID-lääkkeiden (esim. ibuprofeenin) tai asetyylisalisyylihapon käyttöä suurina annoksina samanaikaisesti pemetreksedin kanssa 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pidemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin tai rofekoksibin, ja pemetreksedin samanaikaisen käytön mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tietoja, joten lievää tai keskivaikavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on lopetettava näiden lääkkeiden käyttö vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäiväksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti toksisuuden varalta, varsinkin myelosuppression ja gastrointestinaalisen toksisuuden varalta.

Pemetreksedin metaboloituminen maksassa on vähäistä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten tulosten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti merkittävästi CYP 3A:n, CYP 2D6:n, CYP 2C9:n ja CYP 1A2:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden metabolista puhdistumaa.

#### Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

Syöpäpotilailla on suurentunut tromboosiriski, joten he saavat usein antikoagulanttihoitoa. Suuret yksilökohtaiset vaihtelut koagulaatiostatuksessa taudin aikana ja suun kautta annettavien antikoagulanttien ja syövän solunsalpaajahoidon mahdolliset yhteisvaikutukset vaativat tiheämpää INR-arvon seurantaa, jos potilaalle päätetään antaa antikoagulanttihoitoa suun kautta. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen rokotteen aiheuttaman taudin riski (ks. kohta 4.3). Samanaikaista käyttöä ei suositella: elävät heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteen (lukuun ottamatta keltakuumerokotetta, jonka samanaikainen käyttö on vasta-aiheista): systeemisen,

mahdollisesti kuolemaan johtavan taudin riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä inaktivoitua rokotetta (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille, mutta muiden antimetaboliittien tavoin pemetreksedinkin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vikoja, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksedia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidin tarpeita ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, eikä imetettävään lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia voida sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava pemetreksedihoitoa ajaksi (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Pemetreksedillä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pemetreksedin annon jälkeen saattaa esiintyä väsymystä (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, jotka liittyvät pemetreksedin käyttöön monoterapiana tai yhdistelmähoitona, ovat luuydinloma, joka ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana tai trombosytopeniana, ja gastrointestinaalinen toksisuus, joka ilmenee ruokahaluttomuutena, pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, ummetuksena, faryngiittina, mukosiittina ja stomatiittina. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonneet aminotransferaasiarvot, alopesia, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Harvoin todettuja haittatapahtumia ovat Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaliiteista riippumatta pemetreksedia monoterapiana käytettäessä tai yhdessä sisplatiinin kanssa keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\ 000$ ,  $< 1 / 1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).



**Taulukko 4. Kaiken asteisten haittavaikutusten yleisyys kausaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs doketaksi), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus GEMZAR ja sisplatiini), JMCH (pemetreksedi+sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Yleisyyttä ei tiedetä</b>
Infektiot	Infektiot <sup>a</sup> Nielutulehdus	Sepsis <sup>b</sup>			Verinahan- verinahan- alaisen kudoksen tulehdus	
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Hemoglobiinin lasku	Kuumeinen neutropenia Verihiutaleiden määrän lasku	Pansytopenia	Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen				
Hermosto		Makuhäiriöt Perifeerinen motorinen neuropatia Perifeerinen sensorinen neuropatia Huimaus	Aivoverenkiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus Kallonsisäinen verenvuoto			
Silmät		Sidekalvon tulehdus Kuivat silmät Lisääntynyt kyynelnesteen erityys Keratoconjunctivitis sicca Silmäluomien turvotus Silmän pinnan sairaus				
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Rytmihäiriö	Rasitusrintakipu Sydäninfarkti  Sepelvaltimotauti  Supraventriku-			

			laarinen rytmihäiriö			
Verisuonisto			Perifeerinen iskemia <sup>c</sup>			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia Interstitiaalinen pneumoniitti <sup>bd</sup>			
Ruoansulatus-elimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoinvointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Peräsuoliverenvuoto Maha-suolikanavan verenvuoto Suolen puhkeama Ruokatorvitulehdus Paksusuolitulehdus <sup>c</sup>			
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Ihon hilseily	Hyperpigmentaatio Kutina Monimuotoinen punavihoittuma Hiusten lähtö Nokkosihottuma		Eryteema	Stevens-Johnson syndrooma <sup>b</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>b</sup> Pemfigoidi Rakkulaihottuma Hankinnainen rakkulainen epidermolyyysi Erytematoottinen turvotus <sup>f</sup> Pseudoselliitti Dermatiitti Rohtuma Kutinatauti	
Munuaiset ja virtsatiet	Kreatiinipuhdistuman lasku Veren kreatiininousu <sup>c</sup>	Munuaisten vajaatoiminta Glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen				Nefrogeeninen diabetes insipidus  Munuaistiehyiden kuolio
Yleisoireet ja	Uupumus	Kuume				

antopaikassa todettavat haitat		Kipu Turvotus Rintakipu Mukosiitti				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu				
Vahingot, myrkytykset ja menettelytapaan liittyvät komplikaatiot			Säteilyn aiheuttama esofagiitti Säteilyn aiheuttama pneumoniitti	Recall -ilmiö		

<sup>a</sup> lisäksi neutropenia tai ei neutropeniaa

<sup>b</sup> johti joissain tapauksista kuolemaan

<sup>c</sup> johti joskus ääriosien nekroosiin

<sup>d</sup> lisäksi hengitysvajaus

<sup>e</sup> havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa

<sup>f</sup> pääasiassa alaraajoissa

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, trombosytopenia, mukosiitti, sensorinen polyneuropatia ja ihottuma. Odotettavissa oleva yliannostuskomplikaatio on luuydinloma, joka ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Lisäksi voi ilmetä infektioita, joihin saattaa liittyä kuumetta, ripulia ja/tai mukosiittia. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja on seurattava ja potilaalle on annettava tukihoitoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä on harkittava pemetreksedyliannostuksen hoidossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA04

CIAMBRA (pemetreksedi) on monikohteinen antifolaattisyöpälääke, joka vaikuttaa häiritsemällä solun replikaation kannalta välttämättömiä, folaatista riippuvaisia metabolisia prosesseja.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että pemetreksedi käyttäytyy monikohteisen antifolaatin tavoin estämällä tymidylaattisyntaasia (TS), dihydrofolaatireduktaasia (DHFR) ja glysinamidiribonukleotidiformyyli-transferaasia (GARFT), jotka ovat keskeisiä folaatista riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* -biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folylylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on ajasta ja pitoisuudesta riippuvainen prosessi, jota tapahtuu kasvainsoluissa ja vähäisemmin normaalissa kudoksessa. Polyglutamaatioita

metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa vaikuttavan aineen pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

### Kliininen teho

#### Mesoteliooma

Satunnaistettu, yksöissokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus EMPHACIS, jossa arvioitiin pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää verrattuna sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidtoa, osoitti, että pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneilla potilailla elossaolon mediaani oli kliinisesti merkittävästi 2,8 kuukautta pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneilla potilailla.

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen primaarianalyysi tehtiin koko potilaspopulaatiosta, joka oli satunnaistettu lääkettä saavaan hoitoryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilaista, jotka saivat foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Näiden tehoa koskevien analyysien tuloksista on esitetty yhteenvedo seuraavassa taulukossa:

**Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho verrattuna sisplatiinin tehoon pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoidossa**

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	pemetreksedi ja sisplatiini (N = 226)	sisplatiini (N = 222)	pemetreksedi ja sisplatiini (N = 168)	sisplatiini (N = 168)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,020		0,051	
Kasvaimen etenemiseen kuluneen ajan mediaani (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,001		0,008	
Aika hoidon epäonnistumiseen (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,001		0,001	
Kokonaisvaste** (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)
Fisherin tarkan testin p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

\* p-arvo viittaa vertailuun hoitoryhmien välillä.

\*\* Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täydet vitamiinilisät saaneet (N = 167)

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden hoitoryhmään (218 potilasta) keuhkosyövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioomaan liittyvien kliinisesti merkityksellisten oireiden (kivun ja hengenahdistuksen) suhteen. Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä ja heikkeni vertailuryhmässä ajan myötä.

Tietoa on vähän pelkällä pemetreksedilla hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma. Pelkkää pemetreksedia tutkittiin annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> 64 potilaalla, joilla oli

pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. Kokonaisvaste oli 14,1 %.

*Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito:*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin pemetreksedia dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastoittainen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC) aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen.

Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedia saaneiden potilaiden (hoitoaiepopulaatio, intent to treat (ITT) n = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia saaneilla potilailla (ITT n = 288) se oli 7,9 kuukautta. Aiempi solunsalpaajahoito ei sisältänyt pemetreksedia. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian vaikutusta hoidon tehoon kokonaiselinajan suhteen analysoitiin. Analyysi suosi pemetreksedia dosetakseliin verrattuna muun kuin pääasiassa levyepiteelimäisen histologian suhteen (n = 399, pemetreksedi: 9,3 kuukautta, dosetakseli: 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p = 0,047) ja dosetakselia levyepiteelisyövän histologian suhteen (n = 172, pemetreksedi: 6,2 kuukautta, dosetakseli: 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 1,56; 95 %:n luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisissa alaryhmissä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilissa.

Erillisestä satunnaistetusta vaiheen 3 kontrolloidusta tutkimuksesta saadut vähäiset kliiniset tiedot viittaavat siihen, että pemetreksedin tehoon liittyvät tulokset (kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elinaika) ovat samanlaiset potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet aluksi dosetakselia (n = 41), ja potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet dosetakselia (n = 540).

**Pemetreksedin teho verrattuna dosetakselin tehoon ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa – ITT-populaatio**

	<b>Pemetreksedi</b>	<b>Dosetakseli</b>
<b>Elossaoloaika (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani (m)	8,3	7,9
□ 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
□ HR		0,99
□ 95 % CI HR:lle		(0,82–1,20)
□ Samanveroisuuden p-arvo (HR)		0,226
<b>Etenemisvapaa elinaika (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,9	2,90
□ HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Aika hoidon epäonnistumiseen (TTTF – kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)		0,84 (0,71–0,997)
<b>Vaste (n: vastekriteerit täyttäneet)</b>	(n = 264)	(n = 274)
□ Vasteluku (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
□ Vakaa tauti (%)	45,8	46,4

Lyhenteet: CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; ITT = hoitoaiepopulaatio, intent to treat; n = kokonaispopulaation koko.

*Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito:*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa ja joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastoittainen (asteen IIIb tai IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, osoitettiin, että potilasryhmässä, joka oli saanut pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (ITT-populaatio, n = 862), saavutettiin tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja ja että kliininen teho kokonaiselossaoloajan suhteen (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli = 0,84–1,05) tässä potilasryhmässä oli samanlainen kuin ryhmässä, joka oli saanut gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmää (ITT, n = 863). Kaikkien tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ECOG-suorituskyky pistemäärä oli 0 tai 1.

Tehoa koskeva primaarianalyysi perustui hoitoaiepopulaatioon. Keskeisten tehoa mittaavien päätemuuttujien herkkyysoanalyysit käsittivät myös tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. PQ-populaatiolla tehdyt tehoa mittaavat analyysit ovat

yhdenmukaisia ITT-populaatiolla tehtyjen analyysien kanssa ja ne tukevat hoitoyhdistelmien samanveroisuutta.

Etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaisvaste olivat näissä hoitoryhmissä samanlaiset: etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli pemetreksedin ja sislplatiinin yhdistelmälle 4,8 kuukautta ja gemsitabiinin ja sislplatiinin yhdistelmälle 5,1 kuukautta (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli = 0,94–1,15), ja kokonaisvaste oli pemetreksedin ja sislplatiinin yhdistelmälle 30,6 % (95 %:n luottamusväli = 27,3–33,9) ja gemsitabiinin ja sislplatiinin yhdistelmälle 28,2 % (95 %:n luottamusväli = 25,0–31,4). Riippumaton arvioitsija vahvisti osan etenemisvapaata elossaoloaikaa koskevista tuloksista (arviointiin valittiin satunnaisesti 400 potilasta 1 725 potilaasta). Ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian vaikutus kokonaiselossaoloaikaan analysoitiin. Analyysi osoitti kliinisesti merkityksellisiä eroja elossaoloajassa histologian mukaisesti, ks. seuraava taulukko.

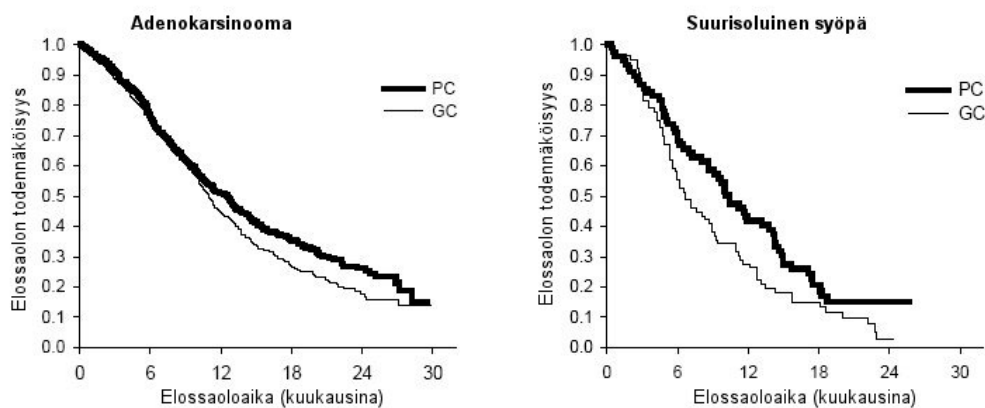
### Pemetreksedin ja sislplatiinin yhdistelmän teho verrattuna gemsitabiinin ja sislplatiinin yhdistelmään ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa – hoitoaiepopulaatio ja histologiset alaryhmät.

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % CI)				Korjattu riskisuhde (95 % CI)	Parem-muus, p-arvo
	Pemetreksedi + sislplatiini		Gemsitabiini + sislplatiini			
ITT-populaatio (N = 1 725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adenokarsinoma (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
Suurisoluisen syöpä (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
Muu (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
Levyepiteelisyöpä (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

Lyhenteet: CI = luottamusväli; ITT = hoitoaiepopulaatio, intent-to-treat; N = kokonaispopulaation koko.

<sup>a</sup> Tilastollisesti merkitsevä samanveroisuuden suhteen, sillä riskisuhteen koko luottamusväli on reilusti samanveroisuusmarginaalin 1,17645 alapuolella ( $p < 0,001$ ).

### Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät histologian mukaan



Pemetreksedin ja sislplatiinin yhdistelmän turvallisuusprofiilissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

Pemetreksedia ja sisplatiinia saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % vs. 28,9 %,  $p < 0,001$ ), punasolujen siirtoja (16,1 % vs. 27,3 %,  $p < 0,001$ ) ja verihiutaleiden siirtoja (1,8 % vs. 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Potilaille piti antaa myös vähemmän erytropoietiinia/darbopoeitiinia (10,4 % vs. 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF-kasvutekijöitä (3,1 % vs. 6,1 %,  $p = 0,004$ ) ja rautavalmisteita (4,3 % vs. 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ylläpitohoito:

##### *JMEN*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla (BSC) toteutetun ylläpitoehdön tehoa ja turvallisuutta ( $n = 441$ ) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun ylläpitoehdön tehoa ja turvallisuuteen ( $n = 222$ ) potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastoittinen (asteen IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt sisplatiinia tai karboplatiinia yhdistelmänä gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin kanssa sisältävän ensilinjan kaksoishoidon 4 syklin jälkeen. Tutkimuksessa ei käytetty pemetreksedia sisältävää ensilinjan kaksoishoitoa. Kaikkien tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ECOG-suorituskykyarvo oli 0 tai 1. Potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin satunnaistamisajankohdasta asti ensilinjan (indukti)hoidon päättymisen jälkeen. Potilaiden saamien pemetreksedilla toteutettujen ylläpitohoitosyklien mediaani oli 5 ja lumelääkkeellä toteutettujen ylläpitohoitosyklien mediaani oli 3,5. Yhteensä 213 potilasta (48,3 %) jatkoi loppuun vähintään 6 hoitosykliä ja yhteensä 103 potilasta (23,4 %) jatkoi loppuun vähintään 10 hoitosykliä pemetreksedilla.

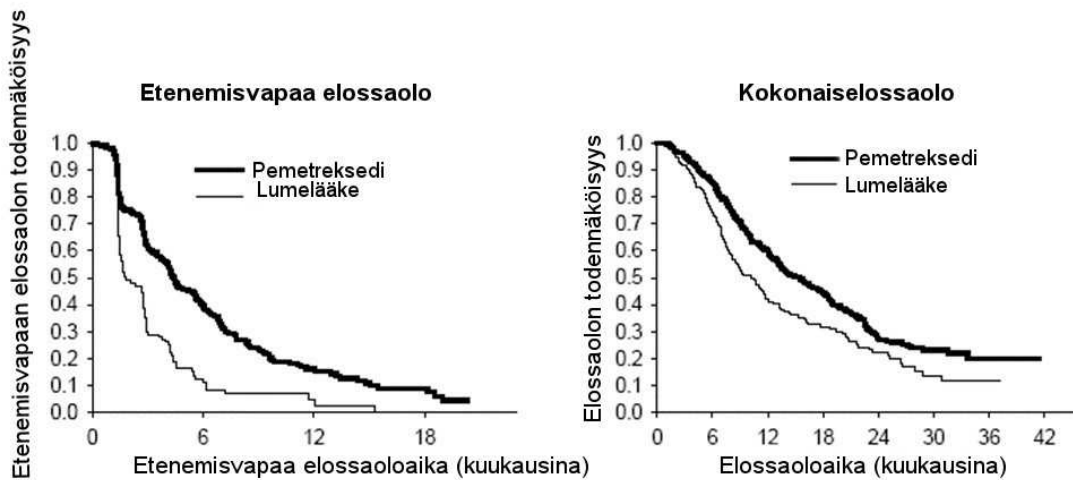
Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen pääteemuuttuja ja etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi pemetreksedihoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna ( $n = 581$ , riippumattoman arvioinnin populaatio; pemetreksediryhmä: 4,0 kuukautta, lumelääkeryhmä: 2,0 kuukautta) (riskisuhde = 0,60, 95 %:n luottamusväli = 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Potilaiden kuvantamistutkimusten riippumaton tarkastelu vahvisti tutkijalääkärin arvion etenemisvapaan elossaoloajan suhteen. Kokonaispopulaation ( $n = 663$ ) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 13,4 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 10,6 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,79 (95 %:n luottamusväli = 0,65–0,95,  $p = 0,01192$ ).

JMEN-tutkimuksessa todettiin muiden pemetreksedilla tehtyjen tutkimusten tavoin ei-pienisolaisen keuhkosityövän histologian mukainen ero tehossa. Potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ( $n = 430$ , populaatio, jolle tehtiin riippumaton tarkastelu), etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 4,4 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 1,8 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,47 (95 %:n luottamusväli = 0,37–0,60,  $p = 0,00001$ ). Potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ( $n = 481$ ), kokonaiselossaoloajan mediaani oli 15,5 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 10,3 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,70 (95 %:n luottamusväli = 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ). Kun induktiovaihe otettiin huomioon, potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kokonaiselossaoloajan mediaani oli 18,6 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 13,6 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,71 (95 %:n luottamusväli = 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ).

Levyepiteelisoluhistologian omaavien potilaiden etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan tulokset eivät viitanneet pemetreksedin tuottamaan etuun lumelääkkeeseen nähden.

Histologisissa alaryhmissä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilissa.

**JMEN: Etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät pemetreksedille verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä:**



### PARAMOUNT

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta (n = 359) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen (n = 180) potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaattinen (asteen IV) histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmällä toteutetun ensilinjan kaksoishoidon 4 syklin jälkeen. Induktihoitoa pemetreksedilla ja sisplatiinilla saaneesta 939 potilaasta 539 satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitoa pemetreksedilla tai lumelääkkeellä. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täydellinen tai osittain vaste ja 51,9 %:lla oli vakaan taudin vaste induktiohoidolle pemetreksedilla ja sisplatiinilla. Ylläpitohoitoon satunnaistettujen potilaiden ECOG-suorituskykypistemäärän edellytettiin olevan 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun induktiohoidon aloittamisesta ylläpito-hoidon aloittamiseen oli 2,96 kuukautta sekä pemetreksedi- että lumelääkeryhmässä. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin satunnaistamisajankohdasta asti ensilinjan (induktio)hoidon päättymisen jälkeen. Potilaiden saamien pemetreksedilla toteutettujen ylläpitohoitosykliden mediaani oli 4 ja lumelääkkeellä toteutettujen ylläpitohoitosykliden mediaani oli 4. Yhteensä 169 potilasta (47,1 %) jatkoi loppuun vähintään 6 ylläpitohoitajaksoa pemetreksedilla, mikä tarkoittaa yhteensä vähintään kymmentä pemetreksedihoitosykliä.

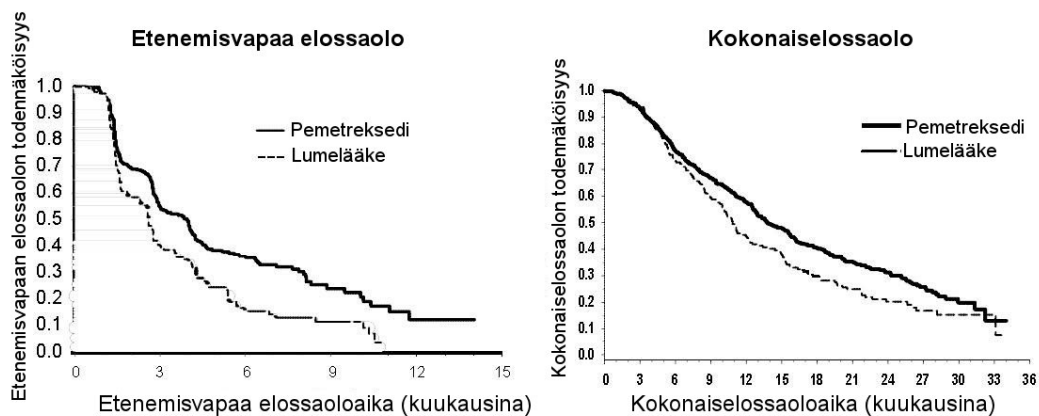
Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja ja etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi pemetreksedihoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna (n = 472, populaatio, jolle tehtiin riippumaton tarkastelu; pemetreksedi: mediaani 3,9 kuukautta, lumelääke: mediaani 2,6 kuukautta) (riskisuhde = 0,64, 95 %:n luottamusväli = 0,51–0,81, p = 0,0002). Potilaiden kuvantamistutkimusten riippumaton tarkastelu vahvisti tutkijalääkärin arvion etenemisvapaan elossaoloajan suhteen. Tutkijalääkärin arvioiman etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli satunnaistetuilla potilailla 6,9 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä (riskisuhde = 0,59, 95 %:n luottamusväli = 0,47–0,74) pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun ensilinjan induktiohoidon aloittamisesta mitattuna.

Pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun induktiohoidon (4 hoitosykliä) jälkeen pemetreksedihoito oli tilastollisesti parempi kuin lumehoito kokonaiselossaoloajan suhteen (pemetreksedi: mediaani 13,9 kuukautta, lumelääke: mediaani 11,0 kuukautta, riskisuhde = 0,78, 95 %:n luottamusväli = 0,64–0,96, p = 0,0195). Tämän viimeisen elossaoloanalyysin kohdalla pemetreksedihoitoryhmän potilaista 28,7 % ja lumelääkeryhmän potilaista 21,7 % oli elossa tai hävinnyt seurannasta. Pemetreksedin suhteellinen teho oli yhdenmukainen kaikkien alaryhmien sisällä (mukaan lukien taudin aste, vaste induktiohoidolle, ECOG-suorituskykypistemäärä, tupakointi, sukupuoli, histologia ja ikä) ja samanlainen kuin todettiin korjaamattomissa kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaan elossaoloajan analyyseissä. Pemetreksedia saaneiden potilaiden 1 vuoden elossaololuku oli 58 % ja 2 vuoden elossaololuku 32 %, kun lumelääkettä saaneilla vastaavat luvut olivat 45 % ja 21 %. Pemetreksedilla



ja sisplatiinilla toteutetun ensilinjan induktiohoidon aloittamisesta laskettuna kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,9 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 14,0 kuukautta lumelääkeryhmässä (riskisuhde = 0,78, 95 %:n luottamusväli = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä hoitoa saaneiden potilaiden määrä oli pemetreksediryhmässä 64,3 % ja lumelääkeryhmässä 71,7 %.

**PARAMOUNT: Etenemismuuttamattomuuden elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä pemetreksedillä toteutetulle jatkettulle ylläpitoehdolle verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (mitattiin satunnaistamisesta):**



Pemetreksediylläpitoehdoin turvallisuuksiprofiilit olivat samanlaiset kahdessa tutkimuksessa JMEN ja PARAMOUNT.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> kymmenen minuuttia kestävä infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin metaboloituminen maksassa on vähäistä. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. 70–90 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (orgaanisten anionien kuljettajaproteiinin) vaikutuksesta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on yhdenmukainen useiden hoitosyklien ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B<sub>12</sub>-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pemetreksedin anto tiineille hiirille aiheutti sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä, sikiöiden painon pienenemistä, joidenkin luustorakenteiden luutumishäiriöitä ja suolakihalkiota.

Pemetreksedin anto uroshiirille aiheutti lisääntymistoksisuutta, joka ilmeni hedelmällisyyden heikkenemisenä ja kivesatrofiana. Tutkimuksessa, jossa beagle-koiralle annettiin laskimoon bolusinjektioita 9 kuukauden ajan, tehtiin kiveksiin liittyviä löydöksiä (siementiehyen epiteelin degeneraatiota/nekroosia). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi saattaa heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

Pemetreksedi ei ollut mutageeninen kiinanhamsterin munasoluilla tehdyssä kromosomiaberraatiotestissä *in vitro* eikä Amesin testissä. Pemetreksedin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vivo* -mikrotumatestissä hiirillä.

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos injektiota varten ja Ringerin liuos injektiota varten. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset

Pemetreksedi-infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai 15–25 °C:n lämpötilassa. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi infuusioliuoksen valmistukseen. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n tai 15–25 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)**

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylimikritulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla. Injektiopullon päällä on kutistemuovinen suojustus. Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

1. Saata pemetreksedi käyttökuntoon ja laimenna edelleen laskimoinfuusiota varten aseptisesti.

2. Laske tarvittava annos ja CIAMBRA-injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hiukan ylimääräistä pemetreksedia etiketissä ilmoitetun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Saata 100 mg:n injektio pullo käyttökuntoon lisäämällä siihen 4,2 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton), jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksedia sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee keltaisesta vihreänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6.6–7.8. **Liuos on laimennettava edelleen.**
4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia täytyy laimentaa edelleen 100 ml:aan natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton) ja se annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.
5. Edellä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

Muiden mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden tavoin pemetreksedi-infusioliuoksenkin käsittelyssä ja käyttövalmiiksi saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkijalääkäri ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio on hoidettava paikallisen vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1055/001

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2 Joulukuu 2015

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

[http://www.ema.europa.eu.](http://www.ema.europa.eu)

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CIAMBRA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää pemetreksedidnatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksedia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksedia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 54 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen osmolaliteetti on 230–270 mOsmol/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma

CIAMBRA yhdessä sislatiinin kanssa on tarkoitettu pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa, ja kun leikkaushoito ei ole mahdollinen.

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

CIAMBRA on tarkoitettu yhdessä sislatiinin kanssa ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

CIAMBRA on tarkoitettu monoterapiana ylläpitohoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ole edennyt heti platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

CIAMBRA on tarkoitettu monoterapiana toisen linjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

CIAMBRA-valmistetta saa antaa vain syövän solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

## Annostus

### CIAMBRA yhdessä sisplatiinin kanssa

CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta kaksi tuntia kestäväenä infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille täytyy antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (ks. tarkat annostusohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

### CIAMBRA-monoterapia

Potilaille, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen, CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

### Esilääkitys

Ilmoreaktioiden ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen pienentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidia annetaan määrä, joka vastaa suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa annettavaa 4 mg:n deksametasoniannosta (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksedia saaville potilaille täytyy lisäksi antaa vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden täytyy ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350 – 1 000 mikrogrammaa). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle täytyy antaa vähintään viisi annosta foolihappoa, ja annostelun täytyy jatkua koko hoidon ajan ja 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille täytyy antaa myös B<sub>12</sub>-vitamiini-injektio (1 000 mikrogrammaa) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen kerran joka kolmannen syklin aikana. Seuraavat B<sub>12</sub>-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

### Seuranta

Ennen jokaista annosta pemetreksedia saavilta potilailta on tutkittava täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden määrä. Munuaisten ja maksan toiminnan arvioimiseksi veriarvot on määritettävä aina ennen solunsalpaajahoidon aloitusta. Potilaalla on oltava seuraavat arvot ennen jokaisen solunsalpaajahoitosyklin aloittamista: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC)  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrä  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 45$  ml/min.

Kokonaisbilirubiini  $\leq 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT)  $\leq 3$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. AFOS-, ASAT- ja ALAT-arvot, jotka ovat  $\leq 5$ -kertaisia viitealueen ylärajaan nähden, ovat hyväksyttäviä, jos potilaan maksassa on kasvain.

### Annoksen muuttaminen

Annosmuutokset myöhempien hoitosykliden alussa on tehtävä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiirien) tai ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan mahdollistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan hoitoa jatketaan taulukoiden 1, 2 ja 3 ohjeiden mukaan, jotka koskevat CIAMBRA-valmistetta käyttöä yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

<b>Taulukko 1 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus</b>	
Alin ANC-arvo < 500/mm <sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrän alin arvo ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)
Verihiutaleiden määrän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> alimmasta ANC-arvosta riippumatta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)
Verihiutaleiden määrän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> ja verenvuotoa <sup>a</sup> , alimmasta ANC-arvosta riippumatta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä CIAMBRA että sisplatiini)

<sup>a</sup>Nämä kriteerit täyttävät National Cancer Institutin yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) määritelmän yleisten toksisuuskriteerien vähintään asteen 2 verenvuodolle

Jos potilaalle kehittyy vähintään asteen 3 ei-hematologista toksisuutta (muuta kuin neurotoksisuutta), CIAMBRA-hoito on keskeytettävä, kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

<b>Taulukko 2 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA-annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa, tai asteen 3 tai 4 ripuli	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup> National Cancer Institutin yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) <sup>b</sup> Neurotoksisuutta lukuun ottamatta

Jos ilmenee neurotoksisuutta, CIAMBRA-valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

<b>Taulukko 3 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus</b>		
<b>Yleisten toksisuuskriteerien mukainen vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>CIAMBRA-annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup> National Cancer Institutin yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998)

CIAMBRA-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee hematologista tai ei-hematologista asteen 3 tai 4 toksisuutta sen jälkeen, kun annosta on pienennetty kaksi kertaa. Hoito on lopetettava välittömästi, jos todetaan asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että vähintään 65-vuotiailla olisi suurempi haittavaikutusten riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen pienentämistä suositellaan kaikille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

CIAMBRA-valmisteen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista pediatrisille potilaille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistusmenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)*

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $\geq 45$  ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen muuttamista suositellaan kaikille potilaille. Pemetreksedin käytöstä potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 45$  ml/min, ei ole riittävästi tietoa, joten pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen ja pemetreksedin farmakokinetiikan välillä ei ole havaittu yhteyttä. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, kuten  $> 1,5$ -kertainen bilirubiiniarvo viitealueen ylärajaan nähden ja/tai aminotransferaasiarvo, joka on  $> 3,0$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden (ei etäpesäkkeitä maksassa) tai  $> 5,0$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden (etäpesäkkeitä maksassa), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

## Antotapa

CIAMBRA on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. CIAMBRA annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Ks. kohdasta 6.6 ennen CIAMBRA-valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet CIAMBRA-valmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samaan aikaan otettu keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Pemetreksedi voi lamata luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8). Yleensä myelosuppressio on annosta rajoittava tekijä. Potilaita on seurattava myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksedia pidä antaa ennen kuin ANC-arvo palautuu tasolle  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleiden määrä tasolle  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>. Myöhempien syklien kohdalla annosta pienennetään edellisen hoitosyklin absoluuttisen neutrofiilien määrän alimman arvon, verihiutaleiden määrän ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B<sub>12</sub>-vitamiiniesiläkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta ja asteen 3/4 hematologisten ja ei-hematologisten haittavaikutusten, kuten neutropenian, kuumeisen neutropenian ja asteen 3/4 neutropeniaan liittyvän infektion, vähenemistä. Siksi kaikkia pemetreksedihoitoa saavia



potilaita täytyy kehottaa käyttämään foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät saaneet kortikosteroidia esilääkityksenä. Esilääkitys deksametasonilla (tai vastaavalla) voi pienentää ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

Riittävää määrää potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole tutkittu. Siksi pemetreksedin käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min (ks. kohta 4.2).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min) sairastavien potilaiden on vältettävä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kuten ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon (> 1,3 g/vrk), käyttöä 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4,5). Pemetreksedihoitoa saamaan soveltuvien lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on lopetettava pitkän eliminaatiopuoliintumisajan omaavien tulehduskipulääkkeiden käyttö vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäiväksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Vakavia munuaisiin liittyviä tapahtumia, kuten munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, on ilmoitettu käytettäessä pemetreksedia yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Monilla näistä potilaista oli taustalla munuaisiin liittyvien tapahtumien riskitekijöitä, kuten dehydraatio tai todettu kohonnut verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

Poikkeavan nesteen kertymisen, kuten pleuraeffuusion tai askiteksen, vaikutusta pemetreksediin ei ole täysin selvitetty. Vaiheen 2 pemetrekseditutkimuksessa, johon osallistui 31 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain ja poikkeava nestekertymä, pemetreksedin normalisoidulla annoksella plasman pemetreksedipitoisuudessa tai pemetreksedin puhdistumassa ei todettu eroja verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut poikkeavia nestekertymiä. Jos potilaalla on poikkeava nestekertymä, on sen vuoksi harkittava nesteen poistoa ennen pemetreksedin antoa, mutta se ei välttämättä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon gastrointestinaalisen toksisuuden vuoksi on havaittu vaikeaa dehydraatiota. Siksi potilaille on annettava riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja/tai sen jälkeen.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia, kuten sydäninfarktia ja aivoverisuonitapahtumia, on ilmoitettu melko harvoin, ja yleensä ne ovat ilmenneet jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikentyminen on syöpäpotilailla yleistä. Siksi elävien heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Pemetreksedilla voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana (ks. kohta 4.6).

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen. Näihin potilaisiin on kiinnitettävä erityisesti huomiota ja muiden sädeherkistäjien käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

Sädereaktion uusiutumistapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa viikkoja tai vuosia aiemmin.

Yksi injektiopullo tämä lääkevalmiste sisältää 54 mg natriumia. Tämä vastaa 2,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmän suodattamalla glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkevalmisteiden (esim. aminoglykosidin, loop-diureettien, platinayhdisteiden tai siklosporiinin) käyttö voi mahdollisesti hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiniinipuhdistumaa on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Muiden myös tubulusten kautta erittyvien aineiden (esim. probenesidin tai penisilliinin) samanaikainen käyttö voi mahdollisesti hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa. Kreatiniinipuhdistumaa on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), suuret annokset NSAID-lääkkeitä (kuten ibuprofeenia > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappoa (> 1,3 g/vrk), saattavat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. Näin ollen on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti pemetreksedin kanssa käytetään suuria annoksia tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min).

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min), on vältettävä NSAID-lääkkeiden (esim. ibuprofeenin) tai asetyylisalisyylihapon käyttöä suurina annoksina samanaikaisesti pemetreksedin kanssa 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pidemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin tai rofekoksibin, ja pemetreksedin samanaikaisen käytön mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tietoja, joten lievää tai keskivaikavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on lopetettava näiden lääkkeiden käyttö vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäiväksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti toksisuuden varalta, varsinkin myelosuppression ja gastrointestinaalisen toksisuuden varalta.

Pemetreksedin metaboloituminen maksassa on vähäistä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten tulosten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti merkittävästi CYP 3A:n, CYP 2D6:n, CYP 2C9:n ja CYP 1A2:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden metabolista puhdistumaa.

#### Kaikille sytotoxisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

Syöpäpotilailla on suurentunut tromboosiriski, joten he saavat usein antikoagulanttihoitoa. Suuret yksilökohtaiset vaihtelut koagulaatiostatuksessa taudin aikana ja suun kautta annettavien antikoagulanttien ja syövän solunsalpaajahoidon mahdolliset yhteisvaikutukset vaativat tiheämpää INR-arvon seurantaa, jos potilaalle päätetään antaa antikoagulanttihoitoa suun kautta. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen rokotteen aiheuttaman taudin riski (ks. kohta 4.3). Samanaikaista käyttöä ei suositella: elävät heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet (lukuun ottamatta keltakuumerokotetta, jonka samanaikainen käyttö on vasta-aiheista): systeemisen,

mahdollisesti kuolemaan johtavan taudin riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä inaktivoitua rokotetta (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana. Pemetreksedilla voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille, mutta muiden antimetaboliittien tavoin pemetreksedinkin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vikoja, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksedia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidin tarpeita ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, eikä imetettävään lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia voida sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Pemetreksedihoido voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermankkiin ennen hoidon aloittamista.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pemetreksedillä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pemetreksedin annon jälkeen saattaa esiintyä väsymystä (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, jotka liittyvät pemetreksedin käyttöön monoterapiana tai yhdistelmähoitona, ovat luuydinloma, joka ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana tai trombosytopeniana, ja gastrointestinaalinen toksisuus, joka ilmenee ruokahaluttomuutena, pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, ummetuksena, faryngiittina, mukosiittina ja stomatiittina. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonneet aminotransferaasiarvot, alopesia, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Harvoin todettuja haittatapahtumia ovat Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaliiteista riippumatta pemetreksedia monoterapiana käytettäessä tai yhdessä sisplatiinin kanssa keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\,000$ ,  $< 1 / 1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 4. Kaiken asteisten haittavaikutusten yleisyys kausaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs doketakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus GEMZAR ja sisplatiini, JMCH (pemetreksedi+sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.**

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Infektiot	Infektiot <sup>a</sup> Nielutulehdus	Sepsis <sup>b</sup>			Verinahan- verinahan- alaisen kudoksen tulehdus	
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Hemoglobiinin lasku	Kuumeinen neutropenia Verihiutaleiden määrän lasku	Pansytopenia	Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen				
Hermosto		Makuhäiriöt Perifeerinen motorinen neuropatia Perifeerinen sensorinen neuropatia Huimaus	Aivoverenkiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus Kallonsisäinen verenvuoto			
Silmät		Sidekalvon tulehdus Kuivat silmät Lisääntynyt kyynelnesteen erityys Keratoconjunctivitis sicca Silmäluomien turvotus Silmän pinnan sairaus				
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Rytmihäiriö	Rasitusrintakipu Sydäninfarkti  Sepelvaltimotauti  Supraventrikulaarinen rytmihäiriö			
Verisuonisto			Perifeerinen			

			iskemia <sup>c</sup>			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia Interstitiaalinen pneumoniitti <sup>bd</sup>			
Ruoansulatus-elimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoinvointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Peräsuoliverenvuoto Maha-suolikanavan verenvuoto Suolen puhkeama Ruokatorvitulehdus Paksusuolitulehdus <sup>c</sup>			
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Ihon hilseily	Hyperpigmentaatio Kutina Monimuotoinen punavihoittuma Hiusten lähtö Nokkosihottuma		Eryteema	Stevens-Johnson syndrooma <sup>b</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>b</sup> Pemfigoidi Rakkulaihottuma Hankinnainen rakkulainen epidermolyyysi Erytematoottinen turvotus <sup>f</sup> Pseudoselliitti Dermatiitti Rohtuma Kutinatauti	
Munuaiset ja virtsatiet	Kreatiinipuhdistuman lasku Veren kreatiininousu <sup>c</sup>	Munuaisten vajaatoiminta Glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen				Nefrogeeninen diabetes insipidus  Munuaistiehyiden kuolio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Kipu Turvotus Rintakipu				

		Mukosiitti				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu				
Vahingot, myrkytykset ja menettelytapaan liittyvät komplikaatiot			Säteilyn aiheuttama esofagiitti Säteilyn aiheuttama pneumoniitti	Recall -ilmiö		

<sup>a</sup> lisäksi neutropenia tai ei neutropeniaa

<sup>b</sup> johti joissain tapauksista kuolemaan

<sup>c</sup> johti joskus ääriosien nekroosiin

<sup>d</sup> lisäksi hengitysvajaus

<sup>e</sup> havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa

<sup>f</sup> pääasiassa alaraajoissa

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, trombosytopenia, mukosiitti, sensorinen polyneuropatia ja ihottuma. Odotettavissa oleva yliannostuskomplikaatio on luuydinlama, joka ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Lisäksi voi ilmetä infektioita, joihin saattaa liittyä kuumetta, ripulia ja/tai mukosiittia. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja on seurattava ja potilaalle on annettava tukihoitoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä on harkittava pemetreksedyliannostuksen hoidossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA04

CIAMBRA (pemetreksedi) on monikohteinen antifolaattisyöpälääke, joka vaikuttaa häiritsemällä solun replikaation kannalta välttämättömiä, folaatista riippuvaisia metabolisia prosesseja.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että pemetreksedi käyttäytyy monikohteisen antifolaatin tavoin estämällä tymidylaattisyntaasia (TS), dihydrofolaatireduktaasia (DHFR) ja glysinamidiribonukleotidiformyyli-transferaasia (GARFT), jotka ovat keskeisiä folaatista riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* -biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on ajasta ja pitoisuudesta riippuvainen prosessi, jota tapahtuu kasvainsoluissa ja vähäisemmin normaalissa kudoksessa. Polyglutamaatioilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa vaikuttavan aineen pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

#### Kliininen teho

### Mesotelioma

Satunnaistettu, yksöissokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus EMPHACIS, jossa arvioitiin pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää verrattuna sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa, osoitti, että pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneilla potilailla elossaolon mediaani oli kliinisesti merkittävästi 2,8 kuukautta pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneilla potilailla.

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen primaarianalyysi tehtiin koko potilaspopulaatiosta, joka oli satunnaistettu lääkettä saavaan hoitoryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilaista, jotka saivat foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Näiden tehoa koskevien analyysien tuloksista on esitetty yhteenveto seuraavassa taulukossa:

**Pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho verrattuna sisplatiinin tehoon pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoidossa**

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	pemtreksedi ja sisplatiini (N = 226)	sisplatiini (N = 222)	pemtreksedi ja sisplatiini (N = 168)	sisplatiini (N = 163)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,020		0,051	
Kasvaimen etenemiseen kuluneen ajan mediaani (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,001		0,008	
Aika hoidon epäonnistumiseen (kk) (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)
Logrank-testi, p-arvo*	0,001		0,001	
Kokonaisvaste** (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)
Fisherin tarkan testin p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

\* p-arvo viittaa vertailuun hoitoryhmien välillä.

\*\* Pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täydet vitamiinilisät saaneet (N = 167)

Pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden hoitoryhmään (218 potilasta) keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuiseen keuhkopussin mesotelioomaan liittyvien kliinisesti merkityksellisten oireiden (kivun ja hengenahdistuksen) suhteen. Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemtreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä ja heikkeni vertailuryhmässä ajan myötä.

Tietoa on vähän pelkällä pemtreksedilla hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma. Pelkkää pemtreksedia tutkittiin annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. Kokonaisvaste oli 14,1 %.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito:

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin pemetreksedia dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastoittainen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC) aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedia saaneiden potilaiden (hoitoaiepopulaatio, intent to treat (ITT) n = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia saaneilla potilailla (ITT n = 288) se oli 7,9 kuukautta. Aiempi solunsalpaajahoido ei sisältänyt pemetreksedia. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian vaikutusta hoidon tehoon kokonaiselinajan suhteen analysoitiin. Analyysi suosi pemetreksedia dosetakseliin verrattuna muun kuin pääasiassa levyepiteelimäisen histologian suhteen (n = 399, pemetreksedi: 9,3 kuukautta, dosetakseli: 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p = 0,047) ja dosetakselia levyepiteelisyövän histologian suhteen (n = 172, pemetreksedi: 6,2 kuukautta, dosetakseli: 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 1,56; 95 %:n luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisissa alaryhmissä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilissa.

Erillisestä satunnaistetusta vaiheen 3 kontrolloidusta tutkimuksesta saadut vähäiset kliiniset tiedot viittaavat siihen, että pemetreksedin tehoon liittyvät tulokset (kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elinaika) ovat samanlaiset potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet aluksi dosetakselia (n = 41), ja potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet dosetakselia (n = 540).

#### **Pemetreksedin teho verrattuna dosetakselin tehoon ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa – ITT-populaatio**

	<b>Pemetreksedi</b>	<b>Dosetakseli</b>
<b>Elossaoloaika (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani (m)	8,3	7,9
□ 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
□ HR	0,99	
□ 95 % CI HR:lle	(0,82–1,20)	
□ Samanveroisuuden p-arvo (HR)	0,226	
<b>Etenemisvapaa elinaika (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,9	2,9
□ HR (95 % CI)	0; 97 (0,82–1,16)	
<b>Aika hoidon epäonnistumiseen (TTTF – kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)	0,84 (0,71–0,997)	
<b>Vaste (n: vastekriteerit täytäneet)</b>	(n = 264)	(n = 274)
□ Vasteluku (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
□ Vakaa tauti (%)	45,8	46,4

Lyhenteet: CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; ITT = hoitoaiepopulaatio, intent to treat; n = kokonaispopulaation koko.

#### *Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito:*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa ja joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastoittainen (asteen IIIb tai IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, osoitettiin, että potilasryhmässä, joka oli saanut pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (ITT-populaatio, n = 862), saavutettiin tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja ja että kliininen teho kokonaiselossaoloajan suhteen (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli = 0,84–1,05) tässä potilasryhmässä oli samanlainen kuin ryhmässä, joka oli saanut gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmää (ITT, n = 863). Kaikkien tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ECOG-suorituskyky pistemäärä oli 0 tai 1.

Tehoa koskeva primaarianalyysi perustui hoitoaiepopulaatioon. Keskeisten tehoa mittaavien päätemuuttujien herkkyyksianalyysit käsittivät myös tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. PQ-populaatiolla tehdyt tehoa mittaavat analyysit ovat yhdenmukaisia ITT-populaatiolla tehtyjen analyysien kanssa ja ne tukevat hoitoyhdistelmien samanveroisuutta. Etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaisvaste olivat näissä hoitoryhmissä samanlaiset:



etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmälle 4,8 kuukautta ja gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmälle 5,1 kuukautta (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli = 0,94–1,15), ja kokonaisvaste oli pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmälle 30,6 % (95 %:n luottamusväli = 27,3–33,9) ja gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmälle 28,2 % (95 %:n luottamusväli = 25,0–31,4). Riippumaton arvioitsija vahvisti osan etenemisvapaata elossaoloaika koskevista tuloksista (arviointiin valittiin satunnaisesti 400 potilasta 1 725 potilaasta). Ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian vaikutus kokonaiselossaolokaan analysoitiin. Analyysi osoitti kliinisesti merkityksellisiä eroja elossaoloajassa histologian mukaisesti, ks. seuraava taulukko.

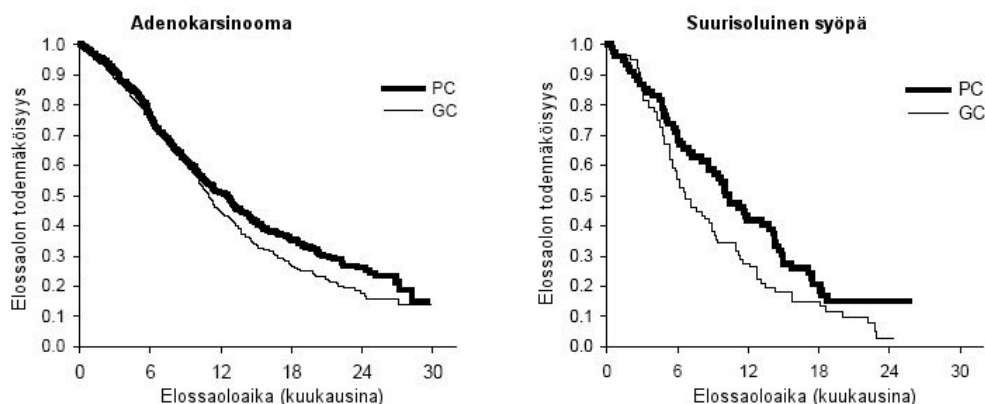
**Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho verrattuna gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa – hoitoaiepopulaatio ja histologiset alaryhmät.**

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % CI)				Korjattu riskisuhde (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adenokarsinoma (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
Suurisoluisen syöpä (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
Muu (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
Levyepiteelisyöpä (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

Lyhenteet: CI = luottamusväli; ITT = hoitoaiepopulaatio, intent-to-treat; N = kokonaispopulaation koko.

<sup>a</sup> Tilastollisesti merkitsevä samanveroisuuden suhteen, sillä riskisuhteen koko luottamusväli on reilusti samanveroisuusmarginaalin 1,17645 alapuolella (p < 0,001).

**Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät histologian mukaan**



Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän turvallisuusprofiilissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

Pemetreksedia ja sisplatiinia saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % vs. 28,9 %, p < 0,001), punasolujen siirtoja (16,1 % vs. 27,3 %, p < 0,001) ja verihiutaleiden siirtoja (1,8 % vs. 4,5 %, p = 0,002). Potilaille piti antaa myös vähemmän erytropoietiinia/darbopoietiinia (10,4 % vs. 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF-kasvutekijöitä (3,1 % vs. 6,1 %, p = 0,004) ja rautavalmisteita (4,3 % vs. 7,0 %, p = 0,021).

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ylläpitohoito:

*JMEN*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla (BSC) toteutetun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta (n = 441) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen (n = 222) potilaille, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaattinen (asteen IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt sisplatiinia tai karboplatiinia yhdistelmänä gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin kanssa sisältävän ensilinjan kaksoishoidon 4 syklin jälkeen. Tutkimuksessa ei käytetty pemetreksedia sisältävää ensilinjan kaksoishoitoa. Kaikkien tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0 tai 1. Potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin satunnaistamisajankohdasta asti ensilinjan (induktio)hoidon päättymisen jälkeen. Potilaiden saamien pemetreksedilla toteutettujen ylläpitohoitosyklien mediaani oli 5 ja lumelääkkeellä toteutettujen ylläpitohoitosyklien mediaani oli 3,5. Yhteensä 213 potilasta (48,3 %) jatkoi loppuun vähintään 6 hoitosykliä ja yhteensä 103 potilasta (23,4 %) jatkoi loppuun vähintään 10 hoitosykliä pemetreksedilla.

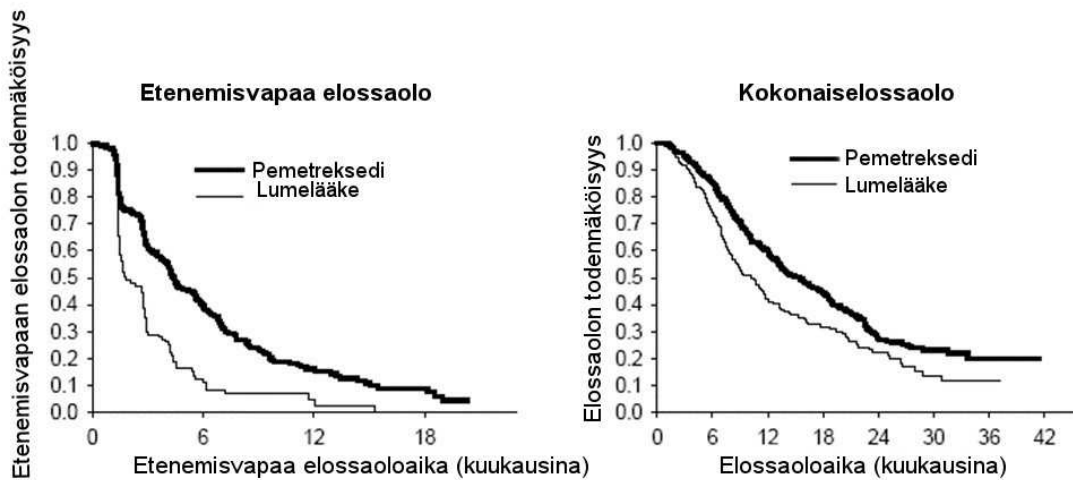
Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja ja etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi pemetreksedihoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna (n = 581, riippumattoman arvioinnin populaatio; pemetreksediryhmä: 4,0 kuukautta, lumelääkeryhmä: 2,0 kuukautta) (riskisuhde = 0,60, 95 %:n luottamusväli = 0,49–0,73, p < 0,00001). Potilaiden kuvantamistutkimusten riippumaton tarkastelu vahvisti tutkijalääkärin arvion etenemisvapaan elossaoloajan suhteen. Kokonaispopulaation (n = 663) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 13,4 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 10,6 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,79 (95 %:n luottamusväli = 0,65–0,95, p = 0,01192).

JMEN-tutkimuksessa todettiin muiden pemetreksedilla tehtyjen tutkimusten tavoin ei-pienisolaisen keuhkosityövän histologian mukainen ero tehossa. Potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (n = 430, populaatio, jolle tehtiin riippumaton tarkastelu), etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 4,4 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 1,8 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,47 (95 %:n luottamusväli = 0,37–0,60, p = 0,00001). Potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (n = 481), kokonaiselossaoloajan mediaani oli 15,5 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 10,3 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,70 (95 %:n luottamusväli = 0,56–0,88, p = 0,002). Kun induktiovaihe otettiin huomioon, potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kokonaiselossaoloajan mediaani oli 18,6 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 13,6 kuukautta lumelääkeryhmässä, riskisuhde = 0,71 (95 %:n luottamusväli = 0,56–0,88, p = 0,002).

Levyepiteelisoluhistologian omaavien potilaiden etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan tulokset eivät viitanneet pemetreksedin tuottamaan etuun lumelääkkeeseen nähden.

Histologisissa alaryhmissä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilissa.

**JMEN: Etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät pemetreksedille verrattuna lumelääkkeeseen potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä:**



### PARAMOUNT

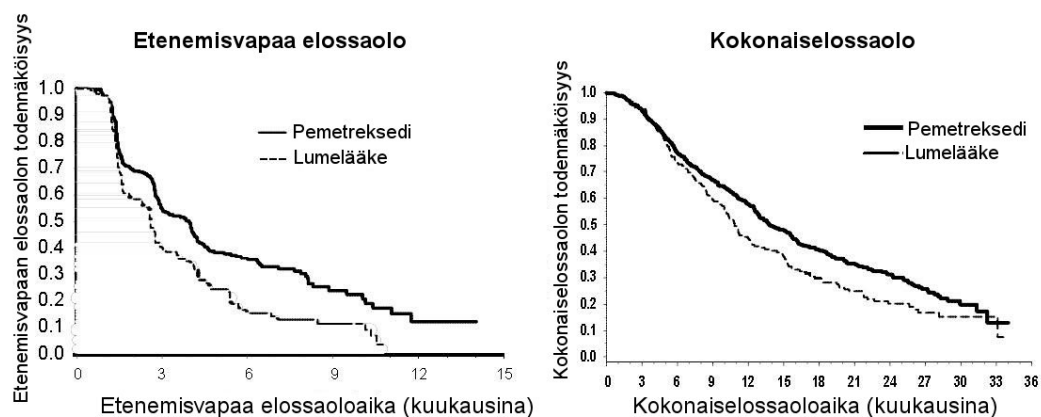
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta (n = 359) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen (n = 180) potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaattinen (asteen IV) histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolulainen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmällä toteutetun ensilinjan kaksoishoidon 4 syklin jälkeen. Induktihoitoa pemetreksedilla ja sisplatiinilla saaneesta 939 potilaasta 539 satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitoa pemetreksedilla tai lumelääkkeellä. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täydellinen tai osittain vaste ja 51,9 %:lla oli vakaan taudin vaste induktiohoidolle pemetreksedilla ja sisplatiinilla. Ylläpitohoitoon satunnaistettujen potilaiden ECOG-suorituskykypistemäärän edellytettiin olevan 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun induktiohoidon aloittamisesta ylläpito-hoidon aloittamiseen oli 2,96 kuukautta sekä pemetreksedi- että lumelääkeryhmässä. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin satunnaistamisajankohdasta asti ensilinjan (induktio)hoidon päättymisen jälkeen. Potilaiden saamien pemetreksedilla toteutettujen ylläpitohoitosykliden mediaani oli 4 ja lumelääkkeellä toteutettujen ylläpitohoitosykliden mediaani oli 4. Yhteensä 169 potilasta (47,1 %) jatkoi loppuun vähintään 6 ylläpitohoitajaksoa pemetreksedilla, mikä tarkoittaa yhteensä vähintään kymmentä pemetreksedihoitosykliä.

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja ja etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi pemetreksedihoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna (n = 472, populaatio, jolle tehtiin riippumaton tarkastelu; pemetreksedi: mediaani 3,9 kuukautta, lumelääke: mediaani 2,6 kuukautta) (riskisuhde = 0,64, 95 %:n luottamusväli = 0,51–0,81, p = 0,0002). Potilaiden kuvantamistutkimusten riippumaton tarkastelu vahvisti tutkijalääkärin arvion etenemisvapaan elossaoloajan suhteen. Tutkijalääkärin arvioiman etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli satunnaistetuilla potilailla 6,9 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä (riskisuhde = 0,59, 95 %:n luottamusväli = 0,47–0,74) pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun ensilinjan induktiohoidon aloittamisesta mitattuna.

Pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun induktiohoidon (4 hoitosykliä) jälkeen pemetreksedihoito oli tilastollisesti parempi kuin lumehoito kokonaiselossaoloajan suhteen (pemetreksedi: mediaani 13,9 kuukautta, lumelääke: mediaani 11,0 kuukautta, riskisuhde = 0,78, 95 %:n luottamusväli = 0,64–0,96, p = 0,0195). Tämän viimeisen elossaoloanalyysin kohdalla pemetreksedihoitoryhmän potilaista 28,7 % ja lumelääkeryhmän potilaista 21,7 % oli elossa tai hävinnyt seurannasta. Pemetreksedin suhteellinen teho oli yhdenmukainen kaikkien alaryhmien sisällä (mukaan lukien taudin aste, vaste induktiohoidolle, ECOG-suorituskykypistemäärä, tupakointi, sukupuoli, histologia ja ikä) ja samanlainen kuin todettiin korjaamattomissa kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaan elossaoloajan analyyseissä. Pemetreksedia saaneiden potilaiden 1 vuoden elossaololuku oli 58 % ja 2 vuoden elossaololuku 32 %, kun lumelääkettä saaneilla vastaavat luvut

olivat 45 % ja 21 %. Pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun ensilinjan induktiohoidon aloittamisesta laskettuna kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,9 kuukautta pemetreksedihoitoryhmässä ja 14,0 kuukautta lumelääkeryhmässä (riskisuhde = 0,78, 95 %:n luottamusväli = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä hoitoa saaneiden potilaiden määrä oli pemetreksediryhmässä 64,3 % ja lumelääkeryhmässä 71,7 %.

**PARAMOUNT: Etenemivapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä pemetreksedilla toteutetulle jatkettulle ylläpitoehdolle verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä (mitattiin satunnaistamisesta):**



Pemetreksediylläpitohoidon turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset kahdessa tutkimuksessa JMEN ja PARAMOUNT.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> kymmenen minuuttia kestävä infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin metaboloituminen maksassa on vähäistä. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. 70–90 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (orgaanisten anionien kuljettajaproteiinin) vaikutuksesta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on yhdenmukainen useiden hoitosyklien ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B<sub>12</sub>-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pemetreksedin anto tiineille hiirille aiheutti sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä, sikiöiden painon pienenemistä, joidenkin luustorakenteiden luutumishäiriöitä ja suolakihalkiota.

Pemetreksedin anto uroshiirille aiheutti lisääntymistoksisuutta, joka ilmeni hedelmällisyyden heikkenemisenä ja kivesatrofiana. Tutkimuksessa, jossa beagle-koiralle annettiin laskimoon bolusinjektioita 9 kuukauden ajan, tehtiin kiveksiin liittyviä löydöksiä (siementiehyen epiteelin degeneraatiota/nekroosia). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi saattaa heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu. Pemetreksedi ei ollut mutageeninen kiinanhamsterin munasoluilla tehdyssä kromosomiaberraatiotestissä *in vitro* eikä Amesin testissä. Pemetreksedin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vivo* -mikrotumatestissä hiirillä.

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos injektiota varten ja Ringerin liuos injektiota varten. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset

Pemetreksedi-infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai 15–25 °C:n lämpötilassa. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi infuusioliuoksen valmistukseen. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n tai 15–25 °C lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylimikritulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla. Injektiopullon päällä on kutistemuovinen suojuus. Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

1. Saata pemetreksedi käyttökuntoon ja laimenna edelleen laskimoinfuusiota varten aseptisesti.

2. Laske tarvittava annos ja CIAMBRA-injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hiukan ylimääräistä pemetreksedia etiketissä ilmoitetun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Saata 500 mg:n injektio pullo käyttökuntoon lisäämällä siihen 20 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton), jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksedia sisältävä liuos (välkonsentraatti). Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee keltaisesta vihreänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6.6–7.8. **Liuos on laimennettava edelleen.**
4. Oikea määrä pemetreksedi-välkonsentraattia täytyy laimentaa edelleen 100 ml:aan natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton) ja se annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.
5. Edellä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Valmistusta ja antoa koskevat varoitoimet

Muiden mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden tavoin pemetreksedi-infusioliuoksenkin käsittelyssä ja käyttövalmiiksi saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkijalääkäri ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio on hoidettava paikallisen vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1055/002

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2 Joulukuu 2015

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CIAMBRA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksedia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksedia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli (E 421), kloorivetyhappo, natriumhydroksidi (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.  
1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Vain kerta-antoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1055/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CIAMBRA 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

CIAMBRA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CIAMBRA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidinatiumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa  
500 mg pemetreksedia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksedia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli (E 421), kloorivetyhappo, natriumhydroksidi (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.  
1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Vain kerta-antoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1055/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CIAMBRA 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

CIAMBRA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

500 mg

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**CIAMBRA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
**CIAMBRA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
pemetreksedi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CIAMBRA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CIAMBRA-valmistetta
3. Miten CIAMBRA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CIAMBRA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä CIAMBRA on ja mihin sitä käytetään**

CIAMBRA on syövän hoitoon käytettävä lääke.

CIAMBRA-valmistetta annetaan yhdessä toisen syöpälääkkeen, sisplatiinin, kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman, keuhkojen limakalvoihin vaikuttavan syövän, hoitoon potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa.

CIAMBRA-valmistetta annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa myös aloitushoitona potilaille, joilla on pitkälle edennyt keuhkosyöpä.

Sinulle voidaan määrätä CIAMBRA-valmistetta, jos sinulla on pitkälle edennyt keuhkosyöpä ja tauti on reagoinut hoitoon tai jos tauti on säilynyt pääosin muuttumattomana aluksi annetun solunsalpaajahoidon jälkeen.

CIAMBRA-valmisteella hoidetaan myös potilaita, joilla on pitkälle edennyt keuhkosyöpä ja joiden tauti on edennyt muun aluksi annetun solunsalpaajahoidon jälkeen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CIAMBRA-valmistetta**

##### **Älä käytä CIAMBRA-valmistetta**

- jos olet allerginen (yliherkkä) pemetreksedille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät; rintaruokinta täytyy keskeyttää CIAMBRA-hoidon ajaksi.
- jos olet äskettäin saanut tai aiot ottaa keltakuumerokotteen.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät CIAMBRA-valmistetta.

Jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaissairaus, käänny lääkärin tai sairaalafarmaseutin puoleen, sillä sinulle ei välttämättä voida antaa CIAMBRA-valmistetta. Sinulta otetaan aina ennen infuusiota (tiputusta) verinäyte, josta selvitetään, toimivatko munuaisesi ja maksasi riittävän hyvin, ja tarkistetaan, että sinulla on riittävästi verisoluja CIAMBRA-hoidon saamista varten. Lääkäri saattaa päättää muuttaa annosta tai lykätä hoitoa yleiskuntosi perusteella tai jos verisolujesi määrä on liian pieni. Jos saat myös sisplatiinia, lääkäri haluaa varmistaa, että nestetasapainosi on kunnossa ja että saat tarvittavaa hoitoa oksentelun estämiseen ennen sisplatiinin saamista ja sen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos olet saanut sädehoitoa tai aiot mennä sädehoitoon, sillä CIAMBRA-hoitoon saattaa liittyä varhainen tai myöhäinen sädehoitoreaktio.

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut rokotuksen, koska sillä voi mahdollisesti olla vahingollisia vaikutuksia CIAMBRA-hoidon kanssa.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänsairaus tai sinulla on aiemmin todettu sydänsairaus.

Jos keuhkoihisi kerääntyy nestettä, lääkäri saattaa päättää poistaa nestettä ennen kuin sinulle annetaan CIAMBRA-valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

CIAMBRA-valmistetta ei pidä antaa lapsille ja nuorille, koska tutkimuksia näissä ryhmissä ei ole tehty.

### **Muut lääkevalmisteet ja CIAMBRA**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät kivun tai tulehduksen (turvotuksen) hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten niin kutsuttuja "ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä" (NSAID-lääkkeitä), myös sellaisia, joita voi ostaa ilman lääkemääräystä (kuten ibuprofeenia). NSAID-lääkkeitä on monenlaisia ja niiden vaikutuksen kesto vaihtelee. Lääkäri kertoo sinulle, mitä lääkkeitä voit käyttää ja milloin. Siihen vaikuttavat suunniteltu CIAMBRA-infuusion antamispäivä ja munuaistesi toiminta. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, onko lääkkeesi NSAID-lääke.

Kerro lääkärille tai sairaalafarmaseutille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös ilman lääkemääräystä saatavilla olevia lääkkeitä.

### **Raskaus**

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **kysy lääkäriltä neuvoa**. CIAMBRA-valmisteen käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät CIAMBRA-valmisteen käyttöön raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä CIAMBRA-hoidon aikana.

### **Imetys**

Kerro lääkärille, jos imetät. Rintaruokinta täytyy lopettaa CIAMBRA-hoidon ajaksi.

### **Hedelmällisyys**

Miehiä kehoitetaan olemaan siirtämättä lasta CIAMBRA-hoidon aikana ja 6 kuukauteen sen jälkeen ja siksi heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä CIAMBRA-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen. Jos haluat siittää lapsen hoidon aikana tai 6 kuukauden aikana sen jälkeen, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta. Saatat haluta harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

CIAMBRA saattaa aiheuttaa väsymystä. Noudata varovaisuutta ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

## CIAMBRA sisältää natriumia

Yksi injektio-pullo CIAMBRA 100 mg - sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yksi injektio-pullo CIAMBRA 500 mg - sisältää 54 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa). Tämä vastaa 2,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## 3. Miten CIAMBRA-valmistetta käytetään

CIAMBRA-annos on 500 mg kehosi pinta-alan neliometriä kohti. Pituutesi ja painosi mitataan kehosi pinta-alan laskemiseksi. Lääkäri selvittää näin mitatun kehon pinta-alan perusteella sinulle oikean annoksen. Tätä annosta voidaan muuttaa tai hoitoa voidaan lykätä verisolujesi määrän tai yleiskuntosi mukaan. Sairaalamuseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa CIAMBRA-kuiva-aineen natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml, 0,9 %), ennen kuin se annetaan sinulle.

CIAMBRA annetaan aina infuusiona laskimoon. Infuusio kestää noin 10 minuuttia.

Kun CIAMBRA-valmistetta käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa:

Lääkäri tai sairaalamuseutti selvittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Sisplatiini annetaan myös infuusiona laskimoon, ja se annetaan noin 30 minuuttia CIAMBRA-infuusion päättymisen jälkeen. Sisplatiini-infuusio kestää noin 2 tuntia.

Infuusio annetaan sinulle tavallisesti 3 viikon välein.

Muut lääkkeet:

Kortikosteroidit: lääkäri määrää sinulle steroiditabletteja (määrän, joka vastaa kaksi kertaa vuorokaudessa annettavaa 4 mg:n deksametasoniannosta), jotka sinun on otettava päivää ennen CIAMBRA-hoitoa, CIAMBRA-hoitopäivänä ja seuraavana päivänä CIAMBRA-hoidon jälkeen. Tämän lääkkeen tarkoituksena on pienentää syöpähoidon aikana mahdollisesti ilmenevien ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta.

Vitamiinilisä: lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiinia) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350 – 1 000 mikrogrammaa), jota sinun täytyy ottaa kerran vuorokaudessa CIAMBRA-hoidon aikana. Sinun täytyy ottaa vitamiinilisää vähintään 5 annosta CIAMBRA-hoidon ensimmäistä annosta edeltävien seitsemän päivän aikana. Foolihapon käyttöä täytyy jatkaa 21 päivää viimeisen CIAMBRA-annoksen jälkeen. Saat myös B<sub>12</sub>-vitamiini-injektion (1 000 mikrogrammaa) CIAMBRA-valmisteen antamista edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea CIAMBRA-kuuria). B<sub>12</sub>-vitamiini ja foolihappo annetaan sinulla syöpähoidon mahdollisten haitallisten vaikutusten vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinun täytyy ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista:

- kuume tai infektio: jos kehonlämpösi on vähintään 38 °C, hikoilet tai sinulla on muita infektiioireita (koska valkosolujesi määrä saattaa olla pienentynyt). Infektio (sepsis) saattaa olla vaikea-asteinen ja se voi johtaa kuolemaan.
- jos sinulle ilmaantuu rintakipua tai sydämesi syke kohoaa
- jos sinulla on kipua, punoitusta, turvotusta tai haavoja suussa
- Allerginen reaktio: jos sinulle kehittyy ihottuma (hyvin yleinen) tai polttelun tai pistelyn tunnetta tai kuumetta. Ihoreaktiot saattavat harvoissa tapauksissa olla vaikeita ja voivat johtaa kuolemaan.
- Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai kutinaa tai ihollesi muodostuu rakkuloita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- jos tunnet olosi väsyneeksi, sinua pyörryttää, hengästyit helposti tai ihosi on kalpea (koska hemoglobiiniarvosi saattaa olla tavallista pienempi).
- jos ikenistäsi, nenästäsi tai suustasi vuotaa verta tai sinulla ilmenee jokin verenvuoto, joka ei tyrehdy, virtsasi on punertavaa tai vaaleanpunertavaa tai sinulle ilmaantuu odottamattomia mustelmia (koska sinulla saattaa olla tavallista vähemmän verihiutaleita).
- jos hengästyit äkkiä tai sinulla on voimakasta rintakipua tai yskit ja ysköksessä on verta (saattaa viitata veritulppaan keuhkoverisuonissa)

CIAMBRA-valmisteen haittavaikutuksia saattavat olla:

*Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)*

Infektio

Nielutulehdus (kurkkukipu)

Matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Pieni valkosolujen määrä

Matala hemoglobiiniarvo

Kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa,

Ruokahalun puute,

Oksentelu,

Ripuli

Pahoinvointi

Ihottuma

Ihon hilseily

Epänormaalit veriarvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä

Uupumus (väsymys)

*Yleiset (enintään 1 käyttäjällä kymmenestä)*

Veren infektio

Kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Matala verihiutaleiden määrä

Allerginen reaktio

Nestehukka

Makuaistin muutokset

Vaurioita liikehermoissa, mikä saattaa aiheuttaa lihasten heikkoutta ja surkastumista (menetystä) ensisijaisesti käsivarsissa ja jaloissa

Vaurioita tuntohermoissa, mikä saattaa aiheuttaa tuntoaistin heikkenemistä, polttavaa kipua, epävakaata askellusta

Huimaus

Sidekalvon (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) tulehdus tai turvotus

Kuivat silmät

Vetistävät silmät

Kuiva sidekalvo (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) ja kuiva sarveiskalvo (pupillin ja iiriksen läpinäkyvä etuosa)

Silmäluomien turvotus

Silmävaivat kuten kuivuminen, kyynelehtiminen, ärsytys, ja /tai kipu

Sydämen vajaatoiminta (tila, joka vaikuttaa sydänlihaksen pumppausvoimaan)

Sydämän rytmihäiriöt  
Ruoansulatushäiriöt  
Ummetus  
Vatsakipu  
Maksa: veren maksa-arvojen kohoaminen  
Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus  
Ihon kutina  
Kehon ihottuma, jossa rengasmaisia ihomuutoksia  
Hiusten lähtö  
Nokkosihottuma  
Munuiset lakkaavat toimimasta  
Munuaisten toiminnan väheneminen  
Kuume  
Kipu  
Kehon nesteiden ylimäärä, aiheuttaa turvotusta  
Rintakipu  
Tulehdus ja haavaumia ruoansulatuskanavan limakalvolla

*Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä sadasta)*

Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen  
Aivohalvaus  
Tietynlainen aivohalvaus, jossa aivojen valtimot tukkeutuvat  
Kallonsisäinen verenvuoto  
Angina pectoris (rintakipu, aiheutuu veren virtauksen vähenemisestä sydämeen)  
Sydänkohtaus  
Sepelvaltimoiden kaventuminen tai tukkeutuminen  
Epänormaali sydänrytmi  
Puutteellinen verenvirtaus raajoihin  
Keuhkovaltimon tukkeuma  
Hengitysvaikeuksia johtuen keuhkojen limakalvon tulehduksesta ja arpeutumisesta  
Kirkkaanpunainen verenvuoto peräaukosta  
Verenvuoto ruoansulatuskanavasta  
Suolen repeämä  
Ruokatorven limakalvon tulehdus  
Paksusuolen limakalvon tulehdus, mihin saattaa liittyä verenvuotoa suolistosta tai peräsuolesta  
(havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa)  
Sädehoidon aiheuttama ruokatorven limakalvon tulehdus, turvotus, punoitus ja eroosio  
Sädehoidon aiheuttama tulehdus keuhkoissa

*Harvinaiset (enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)*

Punaisten verisolujen tuhoutuminen  
Anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)  
Maksatulehdus  
Ihon punoitus  
Ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla

*Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)*

Ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset  
Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihon ja limakalvojen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)  
Toksinen epidermaali nekrolyysi (vakava ihon reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)  
Autoimmuunihäiriö, jonka seurauksena ihottumaa ja rakkuloita jaloissa, käsivarsissa ja vatsassa  
Ihon tulehdus, jossa tyypillisesti nesterakkuloita  
Ihon hauraus, rakkuloita ja eroosiota sekä ihon arpeutumista  
Punoitusta, kipua ja turvotusta pääasiassa alaraajoissa  
Ihon ja ihonalaisrasvan tulehdus (pseudoselluliitis)  
Ihon tulehdus (dermatiitis)  
Tulehtunut, kutiava, punainen, halkeillut ja karkea iho

Voimakkaasti kutiavat näppylät

*Tuntematon; saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin*

Diabeteksen muoto, joka aiheutuu munuaisten patologiasta

Munuaisten häiriö, jossa munuaistiehyiden kuolio

Sinulle saattaa ilmaantua jokin näistä oireista ja/tai sairauksista. Sinun täytyy ottaa yhteys lääkäriin mahdollisimman nopeasti, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä haittavaikutuksista.

Jos olet huolissasi haittavaikutuksista, käänny lääkärin puoleen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. CIAMBRA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pemetrexedi-infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n tai 15–25 °C:n lämpötilassa. Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) on käytettävä välittömästi infuusioliuoksen valmistamiseen. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n tai 15–25 °C:n lämpötilassa.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä CIAMBRA sisältää**

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

CIAMBRA 100 mg: Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksedia.

CIAMBRA 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa pemetreksedia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen millilitra liuosta (välikonsentraattia) sisältää 25 mg pemetreksedia. Terveystieteiden ammattilaisen on laimennettava liuos edelleen ennen antamista.



Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) (ks. kohta 2, ”CIAMBRA sisältää natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

CIAMBRA on injektiopullossa oleva kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Se on valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Yksi CIAMBRA-pakkaus sisältää yhden lasisen injektiopullon, jossa on kumitulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla, ja injektiopullon päällä on kutistemuovinen suojuus. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tai 500 mg pemetreksedia (pemetreksedidinatriumhemipentahydraattina).

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja:**

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

## **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.emea.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille**

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Saata pemetreksedi käyttökuntoon ja laimenna edelleen laskimoinfuusiota varten aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja CIAMBRA-injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hiukan ylimääräistä pemetreksedia etiketissä ilmoitetun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. CIAMBRA 100 mg:  
Yksi 100 mg:n injektio pullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, ei säilöntäainetta), niin että saadaan liuos, joka sisältää 25 mg/ml pemetreksedia (välkonsentraatti).
- CIAMBRA 500 mg:  
Yksi 500 mg:n injektio pullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, ei säilöntäainetta), niin että saadaan liuos, joka sisältää 25 mg/ml pemetreksedia (välkonsentraatti).
- Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihreänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6.6–7.8. **Liuos on laimennettava edelleen.**
4. Oikea määrä pemetreksedi-välkonsentraattia täytyy laimentaa edelleen 100 ml:aan natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton), ja se annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.
5. Edellä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi ei ole yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos injektiota varten ja Ringerin liuos injektiota varten.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet:** Muiden mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden tavoin pemetreksedi-infuusioliuoksenkin käsittelyssä ja käyttövalmiiksi saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkijalääkäri ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio on hoidettava paikallisen vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.