

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CIAMBRA 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo 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 sisplatiinin 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 sisplatiinin 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 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/m² kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavanainfuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² 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-pienisoluiseen keuhkosityöpään aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen, CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 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 B₁₂-vitamiini-injektio (1 000 mikrogrammaa) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen kerran joka kolmannen syklin aikana. Seuraavat B₁₂-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/mm³ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

Kokonaisbilirubiini $\leq 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ≤ 3 -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. AFOS-, ASAT- ja ALAT-arvot, jotka ovat ≤ 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.

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

^aNämä 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.

Taulukko 2 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}		
	CIAMBRA-annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
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

^a National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) ^b 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.

Taulukko 3 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleisten toksisuuskriteerien mukainen vaikeusaste^a	CIAMBRA-annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

^a 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.

Läkkäät

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 ≥ 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

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

CIAMBRA annetaan 10 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. 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 varotoimet

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 neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) palautuu tasolle $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja verihiutaleiden määrä tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. 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 B₁₂-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 B₁₂-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.

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli lääkevalmiste on oleellisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmän suodattamalla glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden (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 ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä, kuten ibuprofeenia > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappoa (> 1,3 g/vrk), saattavat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin käyttöön liittyviä haittatapahtumia. 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 keskivaiketta 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 koagulaatiotatoksessa 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 perussairaudesta. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä inaktivoitua rokotetta (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa 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, erittyykö 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 koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Siksi potilasta on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos väsymystä ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, jotka liittyvät pemetreksedin käyttöön monoterapiana tai yhdistelmähoitona, ovat luuydinlama, 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

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesotelioomapotilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan sispaltiinia ja pemetreksedia, ja 163 mesotelioomapotilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää sispaltiinia. Molemmissa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Esiintymistiheyden arviointi: 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 168)		Sisplatiini (N = 163)	
			Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3–4 toksisuus (%)
			Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili- tai granulosyytti arvojen lasku	56,0
Leukosyyttiaron lasku	53,0	14,9	16,6		0,6	
Hemoglobiini arvon lasku	26,2	4,2	10,4		0,0	
Verihiutaleiden määrän lasku	23,2	5,4	8,6		0,0	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Kuivuminen	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleinen	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleinen	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummitus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleinen	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Kohonnut kreatiniiniarvo	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniinipuhdistuman pieneneminen**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

* Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:stä (versio 2) lukuun ottamatta termiä "kreatiniinipuhdistuman pieneneminen",

** joka on johdettu termistä "muut munuaisiin liittyvät / urogenitaaliset".

*** National Cancer Instituten CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti makuhäiriöt ja alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että niiden vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, kuume, kuumeinen neutropenia, kohonneet ASAT-, ALAT- ja GGT-arvot, nokkosihottuma ja rintakipu.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin enintään 1 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää pemetreksedia sekä foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu paikallisesti pitkälle edennyt tai metastattinen ei-pienisolulinen keuhkosityöpä, ja he olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi N = 265		Dosetakseli N = 276	
			Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin Yleinen	Neutrofiili- tai granulositytti-arvojen lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosityttiarvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiini arvon lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleinen	Verihiutaleiden määrän lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatuselimi-	Hyvin yleinen	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleinen	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut ALAT-arvo	7,9	1,9	1,4	0,0
		Kohonnut ASAT-arvo	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma/hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleinen	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleinen	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

* Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:stä (versio 2).

** National Cancer Instituten CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että sen vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio / yliherkkyys, kohonnut kreatiniiniarvo, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, monimuotoinen punavihoittuma ja vatsakipu.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin enintään 1 %:lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat supraventrikulaariset rytmihäiriöt.

Kliinisesti merkitykselliset asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedilla tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n = 164) integroiduissa tuloksissa ja edellä kuvatussa, pelkällä pemetreksedilla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja kohonnutta ALAT-arvoa (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden välisistä eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa, ja raskaasti aiemmin solunsalpaajilla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli etäpesäkkeitä maksassa ja/tai poikkeavia lähtötasoarvoja maksan toimintakokeissa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joiden katsottiin mahdollisesti liittyvän tutkimuslääkkeeseen ja joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 839 potilaasta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka oli satunnaistettu saamaan sislplatiinia ja pemetreksedia, ja 830 potilaasta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka oli satunnaistettu saamaan sislplatiinia ja gemitabiinia. Kaikkien potilaiden paikallisesti pitkälle edennyttä tai metastaattista ei-pienisoluista keuhkosityöpää hoidettiin aluksi tutkimuslääkkeellä ja potilaille annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 839)		Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 830)	
			Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiiniarvon lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- tai granulosyytti-arvojen lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyytti-arvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Verihiutaleiden määrän lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti/faryngiitti	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli, ei kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleinen	Dyspepsia/närästys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleinen	Ihottuma/hilseily	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kohonnut kreatiniini-arvo	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	42,7	6,7	44,9	4,9

* p-arvot < 0,05, kun verrattiin pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään Fisherin tarkalla testillä.

** Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:stä (v2.0; NCI 1998).

*** National Cancer Institutun CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti makuhäiriöt ja alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että niiden vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: kohonnut ASAT-arvo, kohonnut ALAT-arvo, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, sidekalvotulehdus ja kreatiniinipuhdistuman pieneneminen. Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin alle 1 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan

satunnaistetuista potilaista, olivat: kohonnut GGT-arvo, rintakipu, rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia. Sukupuolikohtaiset kliinisesti merkitykselliset toksisuudet olivat pemetreksedia ja sisplatiinia saaneilla potilailla samanlaiset kuin kokonaispopulaatiossa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joiden katsottiin pemetreksedilla monoterapiana tehdyssä ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N = 663) ja pemetreksedilla tehdyssä ylläpito-hoidon jatkotutkimuksessa (PARAMOUNT: N = 539) mahdollisesti liittyvän tutkimuslääkkeeseen ja joita ilmoitettiin yli 5 %:lla pelkkää pemetreksedia saamaan satunnaistetuista 800 potilaasta, ja lumelääkettä saamaan satunnaistetuista 402 potilaasta. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu asteen IIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpyä ja he olivat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Molempien hoitoryhmien potilaille annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Esiintymis- tiheys*	Tapahtuma**	Pemetreksedi** * (N = 800)		Lumelääke*** (N = 402)	
			Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiini- arvon lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleinen	Leukosyytti arvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiili- arvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahalutto- muus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleinen	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/ stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut ALAT-arvo	6,5	0,1	2,2	0,0
		Kohonnut ASAT-arvo	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma/ hilseily				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleinen	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edeema	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten toimintahäiriöt t ja virtsatiet****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; CTCAE = haittavaikutusten CTCAE-luokitus, Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute.

* Esiintymistiheyksien määritelmät: Hyvin yleinen $\geq 10\%$; yleinen $> 5\%$, $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5% , jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

** Toksisuusasteet NCI:n CTCAE-luokituksesta (versio 3.0; NCI 2003). Esitetyt ilmoitusten määrät ovat CTCAE-luokituksen version 3.0 mukaisia.

*** Integroidussa haittavaikutustaulukossa on yhdistetty pemetreksedilla tehdyn JMEN-ylläpitohoitotutkimuksen (N = 663) ja pemetreksedilla tehdyn ylläpitohoidon jatkotutkimuksen (N = 539) tulokset.

**** Termiyhdistelmä sisältää kohonneen seerumin tai veren kreatiniiniarvon, pienentyneen glomerulusten suodatusnopeuden, munuaisten vajaatoiminnan ja muut munuaisiin ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvät häiriöt.

Minkä tahansa vaikeusasteen kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1% :lla ja enintään 5% :lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: kuumeinen neutropenia, infektio, verihituleiden väheneminen, ripuli, ummetus, alopesia, kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pintasairaus (sidekalvotulehdus mukaan lukien), lisääntynyt kyynelnesteen erityys, huimaus ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin alle 1% :lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: allerginen reaktio / yliherkkyys, monimuotoinen punavihoittuma, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoembolia.

Turvallisuus arvioitiin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan pemetreksedia (N = 800). Haittavaikutusten ilmaantuvuutta arvioitiin potilailla, jotka saivat korkeintaan 6 sykliä ylläpitohoitoa pemetreksedilla (N = 519), ja sitä verrattiin potilaisiin, jotka saivat yli 6 hoitosykliä pemetreksedia (N = 281). Pidemmällä altistuksella todettiin enemmän haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet). Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvän vaikeusasteen $3/4$ neutropenian ilmaantuvuuden todettiin suurentuneen huomattavasti pidemmän pemetreksedialtistuksen yhteydessä (korkeintaan 6 sykliä: $3,3\%$, > 6 sykliä: $6,4\%$; $p = 0,046$). Muissa yksittäisissä vaikeusasteen 3, 4 tai 5 haittavaikutuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja pidemmän altistuksen yhteydessä.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia ja aivoverisuonitapahtumia, kuten sydäninfarktia, rasisurintakipua, aivohalvausta ja ohimenevää aivoverenkiertohäiriötä, 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.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu harvinaisia maksatulehdustapauksia, jotka olivat mahdollisesti vakavia.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu melko harvinaisena haittavaikutuksena pansytopeniaa.

Kliinisissä tutkimuksissa pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina koliittitapauksia (kuten suoliston ja peräsuolen verenvuotoa, joka on joskus johtanut kuolemaan, suolen puhkeamista, suolen nekroosia ja umpisuolitulehdusta).

Kliinisissä tutkimuksia pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina interstitiaalista keuhkotulehdusta, johon liittyy hengitysvajausta ja joka on joskus johtanut kuolemaan.

Pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisia edematapauksia.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu melko harvinaisena haittavaikutuksena esofagiittia tai säteilyesofagiittia.

Pemetreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joka on joskus johtanut kuolemaan.

Seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

Melko harvinaisia munuaisten äkillisen vajaatoiminnan tapauksia on ilmoitettu käytettäessä pemetreksedia yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen, on ilmoitettu melko harvinaisia sädepneumoniittitapauksia (ks. kohta 4.4).

Harvinaisia sädereaktion uusiutumistapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa aiemmin (ks. kohta 4.4).

Melko harvinaisia perifeerisen iskemian tapauksia on ilmoitettu ja ne ovat joskus johtaneet raajojen nekroosiin.

Harvinaisia rakkulatautitapauksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on ilmoitettu ja ne ovat joskus johtaneet kuolemaan.

Pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa.

Harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaktista sokkia.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon. Verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infektiio- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Suomi/Finland

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 infektiota, 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 pemetreksediylannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalokit, 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), dihydrofolaattireduktaasia (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 folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymin 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. Polyglutamoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa 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 solunsalpaajahoidoa, 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 B₁₂-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen primaarianalyysi tehtiin koko potilaspopulaatiosta, joka oli satunnaistettu tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilaista, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Näiden tehoa koskevien analyysien tuloksista on esitetty yhteenveto seuraavassa taulukossa:

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

	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
Tehoparametri	pemetreksedi ja sisplatiini (N = 226)	sisplatiini (N = 222)	pemetreksedi ja sisplatiini (N = 168)	sisplatiini (N =)
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) keuhkosityövän 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/m² 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 metastaattinen 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

	Pemetreksedi	Dosetakseli
Elossaoloaika (kk)	(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	
Etenemisvapaa elinaika (kk)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,9	2,90
□ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Aika hoidon epäonnistumiseen (TTTF – kk)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)	0,84 (0,71–0,997)	

Vaste (n: vastekriteerit täyttäneet)	(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 solunsalpaajahoidoa ja joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastoittava (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, osoitettiin, että potilasryhmässä, joka oli saanut pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (hoitoaiepopulaatio, Intent-To-Treat, ITT, 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-suorituskykyastemäärä 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.

Etenemismuuttujien 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 etenemismuuttujien elossaoloajasta koskevista tuloksista (arviointiin valittiin satunnaisesti 400 potilasta 1 725 potilaasta).

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian vaikutus kokonaiselossaoloajan analysointiin. Analyysi osoitti kliinisesti merkityksellisiä eroja elossaoloajassa histologian mukaisesti, ks. seuraava taulukko.

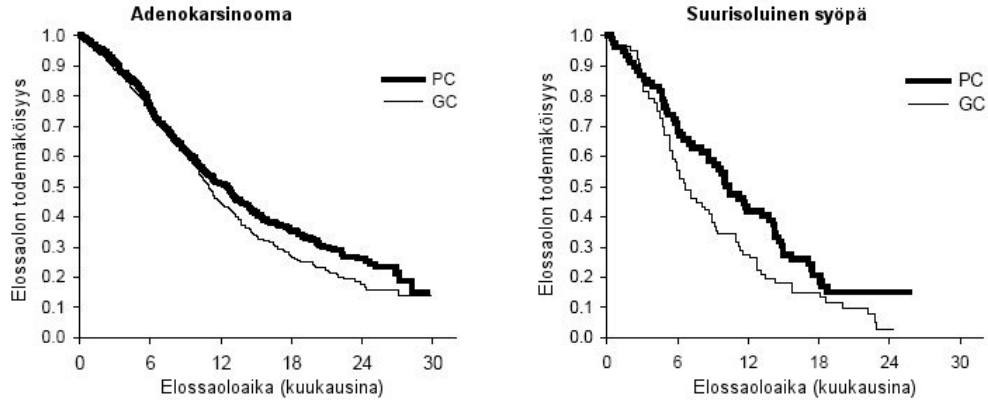
Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho verrattuna gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa – hoitoaiepopulaatio ja histologiset alaryhmät.

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % CI)				Korjattu riskisuhde (95 % CI)	Parem-muus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
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
Suurisoluinen 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.

^a 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 sispplatiinin yhdistelmän turvallisuusprofiilissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

Pemetreksedia ja sispplatiinia 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-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito:

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoitolla (BSC) toteutetun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta ($n = 441$) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoitolla toteutetun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen ($n = 222$) potilaille, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaatinen (asteen IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt sispplatiinia tai karboplatiinia yhdistelmänä gemsitabiiniin, paklitakselin tai dosetakselin 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, $p = 0,01192$).

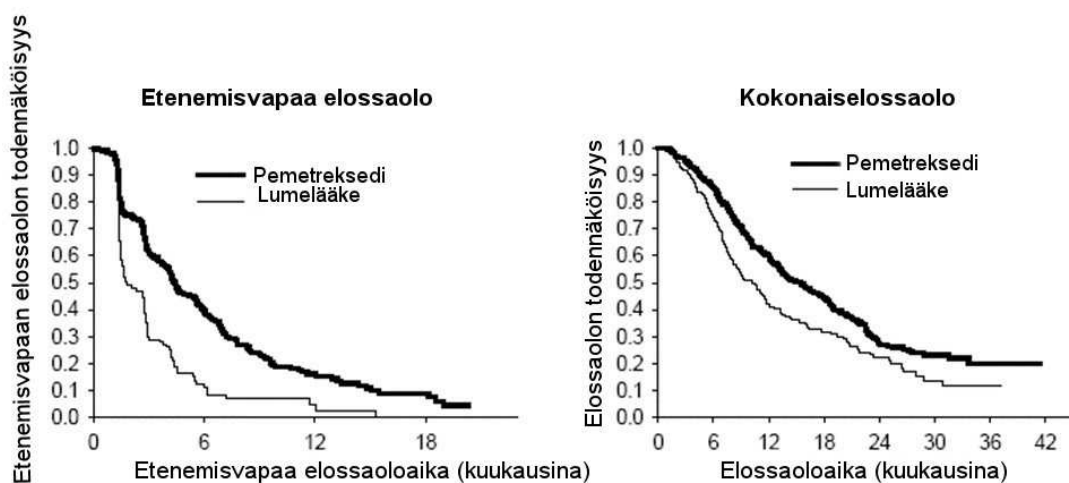
JMEN-tutkimuksessa todettiin muiden pemetreksedilla tehtyjen tutkimusten tavoin ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian mukainen ero tehossa. Potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 430$, populaatio, jolle tehtiin riippumaton 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-pienisoluinen 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-pienisoluinen 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-pienisoluinen keuhkosityöpä:



PARAMOUNT

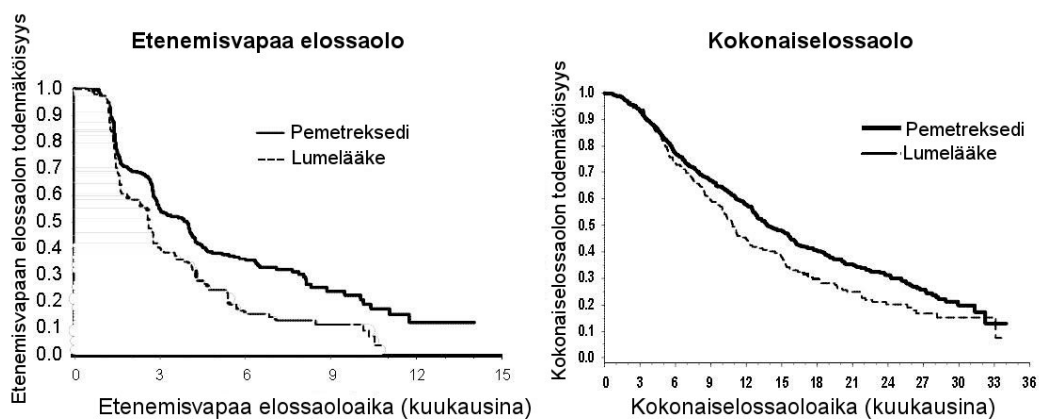
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta (n = 359) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen (n = 180) potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaatinen (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 ylläpitohoitojaksoa 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-suorituskykyastemäärä, 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: Etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä pemetreksedilla toteutetulle jatkettulle ylläpitohoidolle verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (mitattiin satunnaistamisesta):



Pemetreksediylläpitohoidon turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset kahdessa tutkimuksessa JMEN ja PARAMOUNT.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset CIAMBRA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuuttia kestäväna infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *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 suurenevat suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on yhdenmukainen useiden hoitosykliden ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B₁₂-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 suulakihalkiota.

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 injektio pullo

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

Avaamaton injektiopullo

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla. Injektiopullon päällä on kutistemuovinen suojus. 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 injektiopullo 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 injektiopulloa 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 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, 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>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CIAMBRA 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidinatriumhemipentahydraattia 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

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 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 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/m² kehon pinta-alasta 10 minuuttia kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona jokaisen 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² 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-pienisoluiseen keuhkosityöpään aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen, CIAMBRA-valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 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 B₁₂-vitamiini-injektio (1 000 mikrogrammaa) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen kerran joka kolmannen syklin aikana. Seuraavat B₁₂-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/mm³ ja verihiutaleiden määrä $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

Kokonaisbilirubiini $\leq 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ≤ 3 -kertainen viitealueen ylärajaan nähden. AFOS-, ASAT- ja ALAT-arvot, jotka ovat ≤ 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.

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

^aNämä 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.

Taulukko 2 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}		
	CIAMBRA-annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
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

^a National Cancer Institutin yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) ^b 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.

Taulukko 3 – CIAMBRA-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleisten toksisuuskriteerien mukainen vaikeusaste^a	CIAMBRA-annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

^a 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.

Läkkäät

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 ≥ 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

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

CIAMBRA annetaan 10 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. 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 varotoimet

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 neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) palautuu tasolle $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja verihiutaleiden määrä tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. 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 B₁₂-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 B₁₂-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.

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 lääkeaineiden (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 ei-steroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä, kuten ibuprofeenia > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappoa (> 1,3 g/vrk), saattavat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin käyttöön liittyviä haittatapahtumia. 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 koagulaatiotatoksessa 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 perussairaudesta. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä inaktivoitua rokotetta (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemtreksedihoidon aikana. Pemtreksedilla 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 pemtreksedin käytöstä raskaana oleville naisille, mutta muiden antimetaboliittien tavoin pemtreksedinkin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vikoja, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemtreksedia 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, erittyykö pemtreksedi ihmisen rintamaitoon, eikä imetettävään lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia voida sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava pemtreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Pemtreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Siksi potilasta on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos väsymystä ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, jotka liittyvät pemtreksedin käyttöön monoterapiana tai yhdistelmähoitona, ovat luuydinlama, 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

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesotelioomapotilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan sispplatiinia ja pemtreksedia, ja 163 mesotelioomapotilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää sispplatiinia. Molemmassa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Esiintymistiheyden arviointi: 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 168)		Sisplatiini (N = 163)	
			Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)
			Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili- tai granulositytti arvojen lasku	56,0
	Leukosyytti-arvon lasku	53,0	14,9		16,6	0,6
	Hemoglobiini arvon lasku	26,2	4,2		10,4	0,0
	Verihiutaleiden määrän lasku	23,2	5,4		8,6	0,0
Metabolia ja ravitsemus	Yleinen	Kuivuminen	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleinen	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleinen	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleinen	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Kohonnut kreatiniiniarvo	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini-puhdistuman pieneneminen**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

* Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:stä (versio 2) lukuun ottamatta termiä "kreatiniini-puhdistuman pieneneminen",

** joka on johdettu termistä "muut munuaisiin liittyvät / urogenitaaliset".

*** National Cancer Institutun CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti makuhäiriöt ja alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että niiden vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, kuume, kuumeinen neutropenia, kohonneet ASAT-, ALAT- ja GGT-arvot, nokkosihottuma ja rintakipu.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin enintään 1 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää pemetreksedia sekä foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja he olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi N = 265		Dosetakseli N = 276	
			Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili- tai granulosityytin arvojen lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiarvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiiniarvon lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleinen	Verihiutaleiden määrän lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/Nielutulehdus	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleinen	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut ALAT-arvo	7,9	1,9	1,4	0,0
		Kohonnut ASAT-arvo	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma/hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleinen	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleinen	kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

* Toksisuusasteet National Cancer Institutin CTC:stä (versio 2).

** National Cancer Institutin CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että sen vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio / yliherkkyys, kohonnut kreatiniiniarvo, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, monimuotoinen punavihoittuma ja vatsakipu.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin enintään 1 %:lla pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat supraventrikulaariset rytmihäiriöt.

Kliinisesti merkitykselliset asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedilla tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n = 164) integroiduissa tuloksissa ja edellä kuvatussa, pelkällä pemetreksedilla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja kohonnutta ALAT-arvoa (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden välisistä eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa, ja raskaasti aiemmin solunsalpaajilla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli etäpesäkkeitä maksassa ja/tai poikkeavia lähtötasoarvoja maksan toimintakokeissa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joiden katsottiin mahdollisesti liittyvän tutkimuslääkkeeseen ja joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 839 potilaasta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka oli satunnaistettu saamaan sisplatiinia ja pemetreksedia, ja 830 potilaasta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka oli satunnaistettu saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikkien potilaiden paikallisesti pitkälle edennyttä tai metastaattista ei-pienisoluista keuhkosityöpää hoidettiin aluksi tutkimuslääkkeellä ja potilaille annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 839)		Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 830)	
			Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeus- asteiden toksisuus (%)	Vaikeus- asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiiniarvon lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- tai granulositytti-arvojen lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiäarvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Verihiutaleiden määrän lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti/faryngiitti	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli, ei kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleinen	Dyspepsia/närästys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleinen	Ihottuma/hilseily	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Kohonnut kreatiniiniarvo	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	42,7	6,7	44,9	4,9

* p-arvot < 0,05, kun verrattiin pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään Fisherin tarkalla testillä.

** Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:stä (v2.0; NCI 1998).

*** National Cancer Instituten CTC:n (v2.0; NCI 1998) mukaisesti makuhäiriöt ja alopesia on ilmoitettava vain siinä tapauksessa, että niiden vaikeusaste on 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: kohonnut ASAT-arvo, kohonnut ALAT-arvo, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, sidekalvotulehdus ja kreatiniinipuhdistuman pieneneminen. Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin alle 1 %:lla sisplatiinia ja pemetreksedia saamaan

satunnaistetuista potilaista, olivat: kohonnut GGT-arvo, rintakipu, rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Sukupuolikohtaiset kliinisesti merkitykselliset toksisuudet olivat pemetreksedia ja sisplatiinia saaneilla potilailla samanlaiset kuin kokonaispopulaatiossa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste, joiden katsottiin pemetreksedilla monoterapiana tehdyssä ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N = 663) ja pemetreksedilla tehdyssä ylläpito-hoidon jatkotutkimuksessa (PARAMOUNT: N = 539) mahdollisesti liittyvän tutkimuslääkkeeseen ja joita ilmoitettiin yli 5 %:lla pelkkää pemetreksedia saamaan satunnaistetuista 800 potilaasta, ja lumelääkettä saamaan satunnaistetuista 402 potilaasta. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu asteen IIIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja he olivat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Molempien hoitoryhmien potilaille annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** (N = 800)		Lumelääke*** (N = 402)	
			Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikkien vaikeusasteiden toksisuus (%)	Vaikeusasteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiiniarvon lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleinen	Leukosyytiarvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliarvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleinen	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut ALAT-arvo	6,5	0,1	2,2	0,0
		Kohonnut ASAT-arvo	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma/hilseily				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleinen	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edeema	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisien toimintahäiriöt ja virtsatiet****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaatiaminotransferaasi; CTCAE = haittavaikutusten CTCAE-luokitus, Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute.

* Esiintymistiheyksien määritelmät: Hyvin yleinen – $\geq 10\%$; yleinen – $> 5\%$, $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, jotta mukaan saatiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

** Toksisuusasteet NCI:n CTCAE-luokituksesta (versio 3.0; NCI 2003). Esitetyt ilmoitusten määrät ovat CTCAE-luokituksen version 3.0 mukaisia.

*** Integroidussa haittavaikutustaulukossa on yhdistetty pemtreksedilla tehdyn JMEN-ylläpitohoitotutkimuksen (N = 663) ja pemtreksedilla tehdyn ylläpito-hoidon jatkotutkimuksen (N = 539) tulokset.

**** Termiyhdistelmä sisältää kohonneen seerumin tai veren kreatiniiniarvon, pienentyneen glomerulusten suodatusnopeuden, munuaisten vajaatoiminnan ja muut munuaisiin ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvät häiriöt.

Minkä tahansa vaikeusasteen kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ja enintään 5 %:lla pemtreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: kuumeinen neutropenia, infektio, verihiutaleiden väheneminen, ripuli, ummetus, alopesia, kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pintasairaus (sidekalvotulehdus mukaan lukien), lisääntynyt kyynelnesteen erityks, huimaus ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti merkityksellisiä CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin alle 1 %:lla pemtreksedia saamaan satunnaistetuista potilaista, olivat: allerginen reaktio / yliherkkyys, monimuotoinen punavihoittuma, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoembolia.

Turvallisuus arvioitiin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan pemtreksedia (N = 800). Haittavaikutusten ilmaantuvuutta arvioitiin potilailla, jotka saivat korkeintaan 6 sykliä ylläpitohoitoa pemtreksedilla (N = 519), ja sitä verrattiin potilaisiin, jotka saivat yli 6 hoitosykliä pemtreksedia (N = 281). Pidemmällä altistuksella todettiin enemmän haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet). Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvän vaikeusasteen 3/4 neutropenian ilmaantuvuuden todettiin suurentuneen huomattavasti pidemmän pemtreksedialtistuksen yhteydessä (korkeintaan 6 sykliä: 3,3 %, > 6 sykliä: 6,4 %; p = 0,046). Muissa yksittäisissä vaikeusasteen 3, 4 tai 5 haittavaikutuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja pidemmän altistuksen yhteydessä.

Pemtreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia ja aivoverisuonitapahtumia, kuten sydäninfarktia, rasisusrintakipua, aivohalvausta ja ohimenevää aivoverenkiertohäiriötä, 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.

Pemtreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu harvinaisia maksatulehdustapauksia, jotka olivat mahdollisesti vakavia.

Pemtreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu melko harvinaisena haittavaikutuksena pansytopeniaa.

Kliinisissä tutkimuksissa pemtreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina koliittitapauksia (kuten suoliston ja peräsuolen verenvuotoa, joka on joskus johtanut kuolemaan, suolen puhkeamista, suolen nekroosia ja umpisuolitulehdusta).

Kliinisissä tutkimuksia pemtreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina interstitiaalista keuhkotulehdusta, johon liittyy hengitysvajausta ja joka on joskus johtanut kuolemaan.

Pemtreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisia edematapauksia.

Pemtreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu melko harvinaisena haittavaikutuksena esofagiittia tai säteilyesofagiittia.

Pemtreksedilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joka on joskus johtanut kuolemaan.

Seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen pemtreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

Melko harvinaisia munuaisten äkillisen vajaatoiminnan tapauksia on ilmoitettu käytettäessä pemetreksedia yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen, on ilmoitettu melko harvinaisia sädepneumoniittitapauksia (ks. kohta 4.4).

Harvinaisia sädereaktion uusiutumistapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa aiemmin (ks. kohta 4.4).

Melko harvinaisia perifeerisen iskemian tapauksia on ilmoitettu ja ne ovat joskus johtaneet raajojen nekroosiin.

Harvinaisia rakkulatautitapauksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on ilmoitettu ja ne ovat joskus johtaneet kuolemaan.

Pemetreksedia saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa.

Harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaktista sokkia.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon. Verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infekti- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Suomi/Finland

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 infektiota, 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, foolihappoanalogit, 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), dihydrofolaattireduktaasia (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 folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymin 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. Polyglutamaoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa 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 solunsalpaajahoitoa, 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 B₁₂-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen primaarianalyysi tehtiin koko potilaspopulaatiosta, joka oli satunnaistettu tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilaista, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Näiden tehoa koskevien analyysien tuloksista on esitetty yhteenveto seuraavassa taulukossa:

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

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisan saaneet potilaat	
	pemetreksedi ja sisplatiini (N = 226)	sisplatiini (N = 222)	pemetreksedi 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.

** 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) keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliomaan 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 mesotelioma. Pelkkää pemetreksedia tutkittiin annoksella 500 mg/m² 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. Kokonaisvaste oli 14,1 %.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito:

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin pemetreksedia dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen 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 solunsalpaajahoito ei sisältänyt pemetreksedia. Ei-pienisolaisen 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-pienisolaisen keuhkosityövän hoidossa – ITT-populaatio

	Pemetreksedi	Dosetakseli
Elosaoloaika (kk)	(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
Etenemisvapaa elinaika (kk)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,9	2,9
□ HR (95 % CI)		0; 97 (0,82–1,16)
Aika hoidon epäonnistumiseen (TTTF – kk)	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediaani	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)		0,84 (0,71–0,997)
Vaste (n: vastekriteerit täyttäneet)	(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 solunsalpaajahoidoa ja joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen (asteen IIIb tai IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, osoitettiin, että potilasryhmässä, joka oli saanut pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (hoitoaiepopulaatio, Intent-To-Treat, ITT, 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-suorituskykyastetta oli 0 tai 1.

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

etenemismuuttujan 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 etenemismuuttujien elossaoloaika 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.

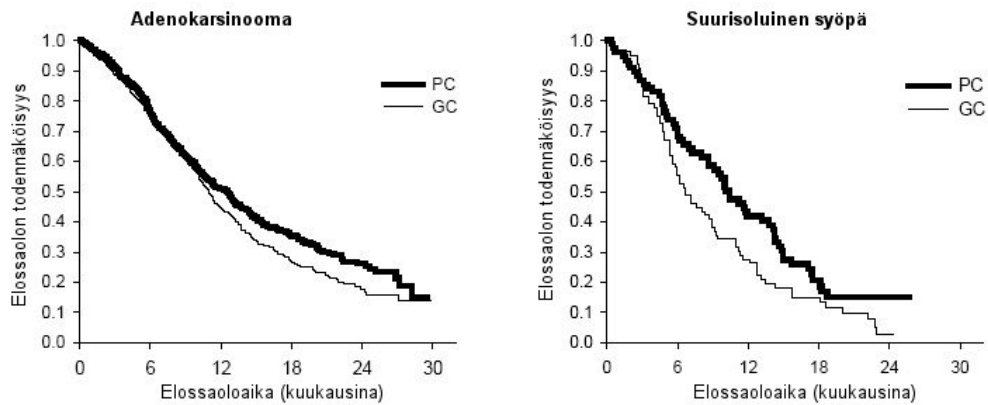
Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho verrattuna gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmään ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa – hoitoaiepopulaatio ja histologiset alaryhmät.

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % CI)				Korjattu riskisuhde (95 % CI)	Parem-muus, 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.

^a 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 sispplatiinin yhdistelmän turvallisuusprofiilissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

Pemetreksedia ja sispplatiinia 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-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito:

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoitolla (BSC) toteutetun ylläpitohoidon tehoa ja turvallisuutta ($n = 441$) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoitolla toteutetun ylläpitohoidon tehoon ja turvallisuuteen ($n = 222$) potilaille, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaattinen (asteen IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ollut edennyt sispplatiinia tai karboplatiinia yhdistelmänä gemsitabiiniin, paklitakselin tai dosetakselin 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; pemetreksedioryhmä: 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, $p = 0,01192$).

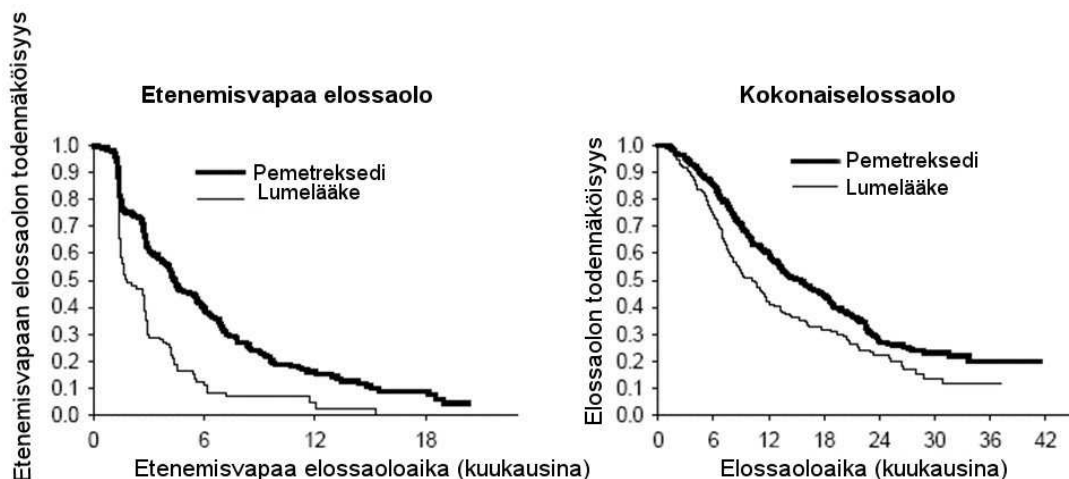
JMEN-tutkimuksessa todettiin muiden pemetreksedilla tehtyjen tutkimusten tavoin ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian mukainen ero tehossa. Potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 430$, populaatio, jolle tehtiin riippumaton 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-pienisoluinen 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-pienisoluinen 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-pienisoluinen keuhkosityöpä:



PARAMOUNT

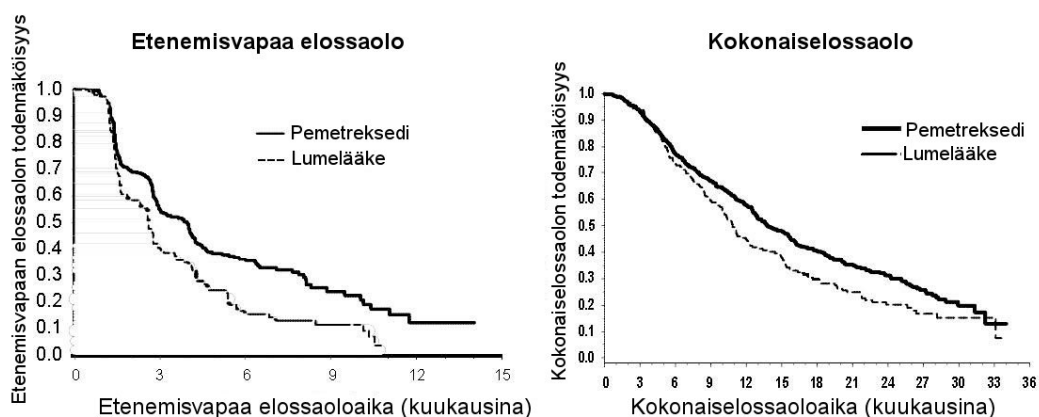
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedilla ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta ($n = 359$) lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla toteutetun jatkettun ylläpito-hoidon tehoon ja turvallisuuteen ($n = 180$) potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt (asteen IIIB) tai metastaatinen (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 induktioidon aloittamisesta mitattuna.

Pemetreksedilla ja sisplatiinilla toteutetun induktioidon (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 induktioidolle, ECOG-suorituskykyastetta, 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 induktioidon 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: Etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä pemetreksedilla toteutetulle jatketuille ylläpitohoidolle verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (mitattiin satunnaistamisesta):



Pemetreksediylläpitohoidon turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset kahdessa tutkimuksessa JMEN ja PARAMOUNT.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset CIAMBRA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Yksinään annetun pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuuttia kestäväna infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *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 hoitosykliden ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B₁₂-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 suulakihalkiota.

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 kromosomiberraatiotestissä *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 injektio-pullo

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

Avaamaton injektio-pullo

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektioipullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla. Injektioipullon päällä on kutistemuovinen suojus. Yksi 50 ml:n injektioipullo sisältää pemetreksedidinatiumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa 1 injektioipullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Saata pemetreksedi käyttökuntoon ja laimenna edelleen laskimoinfuusiota varten aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja CIAMBRA-injektioipullojen lukumäärä. Injektioipulloissa on hiukan ylimääräistä pemetreksedia etiketissä ilmoitetun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Saata 500 mg:n injektioipullo käyttökuntoon lisäämällä siihen 20 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %, säilöntäaineeton), jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksedia sisältävä liuos (välkonsentraatti). Pyöritä injektioipulloa 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-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteesta 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 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 Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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)

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**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 pemetreksedinatriumhemipentahydraattia 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)

Vain kerta-antoon.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
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: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**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-valmisteen käyttö pediatriisille potilaille ei ole asianmukaista.

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 keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät CIAMBRA-valmisteen käyttöön raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä CIAMBRA-hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä 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 injektioipullo CIAMBRA 100 mg - sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yksi injektioipullo 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 milligrammaa 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. Sairaalamfarseutti, 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 sairaalamfarseutti 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 milligramman 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 B₁₂-vitamiini-injektion (1 000 mikrogrammaa) CIAMBRA-valmisteen antamista edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea CIAMBRA-kuuria). B₁₂-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 vaikeasteinen 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 haittavaikutukset (yli 1 potilaalla kymmenestä)

Pieni valkosolujen määrä
 Matala hemoglobiiniarvo (anemia)
 Pieni verihiutaleiden määrä
 Ripuli
 Oksentelu
 Kipu, punoitus, turvotus tai haavat suussa
 Pahoinvointi
 Ruokahaluttomuus
 Uupumus (väsymys)
 Ihottuma
 Hiusten lähtö
 Ummetus
 Tunnottomuus
 Munuaiset: poikkeavat veriarvot

Yleiset haittavaikutukset (korkeintaan 1 potilaalla kymmenestä)

Allerginen reaktio: ihottuma tai polttelun tai pistelyn tunne
 Infektio, sepsis (verenmyrkytys) mukaan lukien
 Kuume
 Kuivuminen
 Munuaisten vajaatoiminta
 Ihon ärsytys ja kutina
 Rintakipu
 Lihasheikkous
 Sidekalvotulehdus (silmätulehdus)
 Vatsavaivat
 Vatsakipu
 Makuuainin muutokset
 Maksa: poikkeavat veriarvot
 Silmien vetistys
 Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (korkeintaan 1 potilaalla sadasta)

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta
 Nopea sydämensyke
 Ruokatorven limakalvon tulehdusta on ilmennyt CIAMBRA- ja sädehoidon yhteydessä.

Paksusuolitulehdus (paksusuolen limakalvon tulehdus, johon saattaa liittyä suolen tai peräsuolen verenvuotoa)

Interstitiaalinen keuhkotulehdus (keuhkorakkulasäkkien arpeutumisen)

Edeema (ylimääräisen nesteen kertyminen kudoksiin, mikä aiheuttaa turvotusta)

Joillakin potilailla on ilmennyt sydänkohtaus, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö

CIAMBRA-hoidon aikana, tavallisesti kun kyseessä on ollut yhdistelmähoito toisen syöpälääkkeen kanssa.

Pansytopenia – sekä valkosolujen, punasolujen että verihiutaleiden pieni määrä

Sädepneumoniittia (sädehoitoon liittyvää keuhkorakkulasäkkien arpeutumista) saattaa ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet myös sädehoitoa joko ennen CIAMBRA-hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Kipua raajoissa, matalaa lämpöä ja värimuutoksia on ilmoitettu.

Veritulpat keuhkoverisuonissa (keuhkoembolia)

Harvinaiset haittavaikutukset (korkeintaan yhdellä potilaalla tätuhannesta)

Sädereaktion uusiutuminen (vaikean auringonpolttaman kaltainen ihottuma), joka voi ilmaantua aiemmin sädehoidolle altistuneelle iholle päiviä tai vuosia sädehoidon jälkeen.

Rakkulatauti (tauti, jossa iholle muodostuu rakkuloita), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia (vasta-aineiden välityksellä tapahtuva punasolujen tuhoutuminen)

Hepatiitti (maksatulehdus)

Anafylaktinen sokki (vaikea allerginen reaktio)

Esiintymistiheys tuntematon; saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Alaraajojen särkevä ja punoittava turvotus.

Lisääntynyt virtsan erityys.

Jano ja lisääntynyt veden kulutus.

Hypernatremia; veren natriumrunsas.

Ihon tulehdus, pääasiassa turvotusta, kipua ja punoitusta alaraajoissa.

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 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 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 sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 milligrammaa pemetreksedia.

CIAMBRA 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedinatriumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 milligrammaa 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 (pemetreksedinatriumhemipentahydraattina).

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 +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 (välikonsentraatti).

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 (välikonsentraatti).

Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut 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-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-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla 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 varoimet: 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.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pemetreksediä koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Määrääjain tehtävässä regulatiivisessa katsauksessa pemetreksedin käytöstä kuvattiin lukuisia pigmentaatiohäiriötapauksia yleisellä esiintymistiheydellä. Lääkevalmisteen alkuperäishaltijan tiedoista tunnistettiin 141 pigmentaatiohäiriötapausta, kuten hyperpigmentaatio (n=48) ja määrittämättömät pigmentaatiohäiriöt (n=80) vastaten enimmäkseen mustahtavaa tai lisääntyntä pigmentaatiota, ja lukuisissa tapauksissa kuvattiin myös positiivinen vaste annostelun keskeyttämiseen (positiivinen de-challenge) ja annostelun uudelleen aloittamiseen (positiivinen re-challenge). Tätä tukevat myös kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot. Tämän seurauksena voidaan katsoa olevan tarpeeksi näyttöä pemetreksedin ja hyperpigmentaation välisestä kausaliteetista. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja vastaavat osiot pakkausselosteessa päivitetään tämän mukaisesti.

Lukuisia selluliitti-, pseudoselluliitti-, dermatiitti- sekä verinahan-verinahanalaisen kudoksen tulehdustapauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä. Valmisteen alkuperäishaltijan tiedoista tunnistettiin 91 selluliittitapausta, 42 dermatiittitapausta, 13 verinahan-verinahanalaisen kudoksen tulehdustapausta ja 3 pseudoselluliittitapausta. Tämän seurauksena voidaan katsoa olevan tarpeeksi näyttöä kausaliteetista pemetreksedin ja verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infekti- ja ei-infektiosairauksien välillä, mukaan lukien akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, selluliitti, pseudoselluliitti ja dermatiitti. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja vastaavat osiot pakkausselosteessa päivitetään tämän mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Pemetreksediä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että pemetreksediä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.