

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CIAMBRA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með dufti inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 11 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvít til næstum hvítt frostþurrkað duft.

Sýrustig (pH) blandaðrar lausnar er á milli 6,6 og 7,8.

Osmólalstyrkur blandaðrar lausnar er 230-270 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu:

CIAMBRA samhliða cisplatíni er notað til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC):

CIAMBRA samhliða cisplatíni er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

CIAMBRA er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við staðbundnu, langt gengnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínium innihaldandi krabbameinsmeðferðar. (sjá kafla 5.1).

CIAMBRA er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CIAMBRA skal aðeins gefa undir yfirumsjón læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

CIAMBRA ásamt cisplatíni

Ráðlagður skammtur af CIAMBRA fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatíns er 75 mg/m² BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatíns. (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín).

CIAMBRA gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af CIAMBRA fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA, sem er gefinn með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Lyfjaforgjöf

Til að minnka tíðni og alvarleika húðviðbragða skal gefa barkstera daginn fyrir pemetrexed-gjöf, sama dag og hún fer fram og daginn eftir. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexed einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að taka fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexed og halda því áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexed. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni á undan fyrsta skammti af pemetrexed og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar á B₁₂ vítamíni mega fara fram á sama degi og pemetrexed er gefið.

Eftirlit

Sjúklingum sem fá pemetrexed skal fylgjast með fyrir hvern skammt með heildarblóðkornatalningu, þ.m.t. deilitalningu hvítra blóðkorna og blóðflagnatalningu. Fyrir hverja lyfjagjöf skal gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði áður en hver lyfjagjafarlota hefst: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna skal vera ≥ 100.000 frumur/mm³. Kreatínínhreinsun skal vera ≥ 45 ml/mín. Heildarbílírúbín skal vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasí (ALK), aspartatamínótransferasí (AST eða SGOT) og alanín-amínótransferasí (ALT eða SGPT) skulu vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Ásættanlegt er að ALK, AST og ALT séu ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna skulu byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Þegar sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3, sem eiga við þegar CIAMBRA er notað eitt sér eða samhliða cisplatíni.

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eituráhrif á blóðmynd	
Lægsta gildi ANC < 500 /mm ³ og lægsta gildi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)
Lægsta gildi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lægsta gildis ANC	75% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)
Lægsta gildi blóðflagna < 50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lægsta gildis ANC	50% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við skilgreiningu í eiturefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (CTC v2.0; NCI 1998) á \geq CTC 2. stigs blæðingu.

Fái sjúklingar \geq stigs 3 eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eitúráhrifum á taugar) skal bíða með CIAMBRA þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja skal meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af CIAMBRA (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif á stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75% af síðasta skammti	75% af síðasta
Öll tilfelli niðurgangs sem krefjast sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur á stigi 3 eða 4.	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50% af síðasta skammti	100% af síðasta

^a Eiturfnaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Taugaeiturvirkni undanskilin

Komi fram eitúráhrif á taugar er ráðlagð skammtaaðlögun fyrir CIAMBRA og cisplatín að finna í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eitúráhrif á taugar á stigi 3 eða 4.

Tafla 3 – Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eitúráhrif á taugar		
CTC^a stig	Skammtur af CIAMBRA (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
0 – 1	100% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti
2	100% af síðasta skammti	50% af síðasta skammti

^a Eiturfnaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (CTC v2,0; NCI 1998)

Hætta skal meðferð með CIAMBRA ef sjúklingur verður fyrir eitúráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir 2 skammtaminnkanir, eða strax ef vart verður eitúráhrifa á taugar á stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

Börn

Meðferð með CIAMBRA við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð á ekki við hjá börnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð til mælingar á gauklasúunarhraða)

Pemetrexed útskilt aðallega óbreytt um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun \geq 45 ml/mín. umfram það sem er ráðlagt fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexeds hjá þeim (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifraráhrif

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbilírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, svo sem bilírúbín $> 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða aminótransferasa $> 3,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða $> 5,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur), ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

CIAMBRA er til notkunar í bláæð. CIAMBRA skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvernar 21 dags meðferðarlotu.

Upplýsingar um varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf á CIAMBRA er að finna í kafla 6.6.

Leiðbeiningar um blöndun og þynningu CIAMBRA fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs, sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega hin skammtatakmarkandi eiturvirgni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrir ANC verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumum/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum byggjast á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá heildarminnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella á stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd, svo sem daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4, þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B₁₂ var gefið. Því skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexed að taka fólínsýru og vítamín B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum í tengslum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr tíðni og alvarleika húðviðbragða (sjá kafla 4.2).

Ekki hefur nægur fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. verið rannsakaður. Því er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun < 45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast að taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) svo sem íbúprófen og acetýlsalisýlsýru ($> 1,3$ g á dag) í 2 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal tjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og í minnst 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér og þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum þeirra sjúklinga sem þetta átti sér stað hjá voru undirliggjandi áhættuþættir í tengslum við nýrnvandamál, þ.m.t. vessapurrd eða að þeir voru þegar með háþrýsting eða sykursýki. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepi í

nýrnápíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í nýrnápíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólf (e. third-space fluid), svo sem fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi, á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í 2. fasa rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólf kom ekki fram neinn munur á jafnvægisþéttni pemetrexed-skammts í plasma eða úthreinsun samanborið við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólf. Því skal íhuga losun á vökva í þriðja hólf fyrir pemetrexed meðferð, en það þarf þó ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessapurð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið ásamt cisplatíni. Því skal gefa sjúklingum næg ógledistillandi lyf og mátulegan vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi eru um alvarleg hjarta- og æðameintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexed, þ.m.t. hjartadrep og heila- og æðatilvik, venjulega þegar lyfið var gefið með öðrum frumudrepani lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi meintilvik voru þegar með áhættuþætti í hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Því er ekki mælt með samhliða notkun á lifandi veikluðu bóluþefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeftni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Greint hefur verið frá tilfellum geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun, annaðhvort fyrir meðferð með pemetrexed, meðan á henni stendur eða eftir hana. Sérstakar gætur skal hafa á slíkum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð þegar lyfið er gefið sjúklingum nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð (e. radiation recall).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e. lyfið er nánast „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnápípluseytingu og í minna mæli með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíða, þvagræsilyfja, platínamsambanda, cýklóspóríns) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu skal nota með varúð. Sé slík blanda nauðsynleg skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem seytast einnig um nýrnápíplur (t.d. próbenesíðs, pensillíns) getur hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar slík lyf eru gefin ásamt pemetrexed. Sé slík blanda nauðsynleg skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun \geq 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af NSAID-lyfjum (svo sem íbúprófeni $>$ 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru

(≥ 1,3 g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi fjölgað aukaverkunum vegna pemetrexeds. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stærri skammtar af NSAID-lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

Sjúklingar með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID-lyfja (t.d. íbúprófens) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID-lyf með lengri helmingunartíma, svo sem piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexed hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst 5 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og í minnst 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.4). Sé samhliða gjöf með NSAID-lyfjum nauðsynleg skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum með tilliti til eituráhrifa, sérstaklega beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum með frymisögnum úr mannalífur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskiptaúthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sem eru sameiginlegar með öllum frumuskemmandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Sé ákveðið að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á Alþjóðlegt eðlilegt hlutfalli (International Normalised Ratio, INR) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: Bóluefni gegn gulusótt: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkdómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun sem ekki er mælt með: Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, en þá er frábending á samhliða notkun): hætta á alvarlegum, hugsanlega banvænum, sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur. Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds hjá þunguðum konum en eins og önnur krabbameinslyf er pemetrexed talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota pemetrexed á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til og að vel athuguðu máli að því er varðar þarfir móðurinnar og áhættuna fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexed stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pemetrexed getur haft litil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fram eftir gjöf pemetrexed (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggislýsingar

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um og tengjast pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, eru beinmergsbæling, sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð og blóðflagnafæð; og eituráhrif á meltingarfæri, sem lýsa sér sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið eituráhrif á nýru, hækkaðir aminosíttóttar, skallir, þreyta, vessaþurrð, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Á meðal mjög sjaldgæfra tilvika eru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexed, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed og cisplatín vs GEMZAR og cisplatín, JMCH (pemetrexed og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrningafæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumnafæð	Blóðlýsublódleysi af völdum sjálfsöfnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				

Liffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitauga- kvilli Útlægur skyn- taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar- slag Innankúpu- blæðing			
Augu		Tárubólga Augþurrkur Aukin táramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunc- tivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttartru- flanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^c			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín aminó- transferasa Hækkað gildi aspartat aminó- transferasa		Lifrabólga		

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkeni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðrusóttar ríki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið- urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno- menon)		

- ^a með eða án daufkyrningafæðar
- ^b banvænt í sumum tilvikum
- ^c leiðir stundum til dreps í útlimum
- ^d með skerðingu á öndunargetu
- ^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni
- ^f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöldaugakvilli og útbrot. Á meðal fylgikvilla ofskömmtnunar eru beinmergsbæling, sem lýsir sér sem daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímbólga komið fram. Leiki grunur á ofskömmtnun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíumfólínats/fólínsýru við meðhöndlun ofskömmtnunar á pemetrexed.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Krabbameinslyf, fólínsýruhliðstæður, ATC flokkur: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat-krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólatlyf með því að hindra týmidýlat-syntasa (TS), díhýdrófólat-redúktasa (DHFR) og glýcínamid-ribónúkleótíð-formýltransferasa (GARFT), sem eru fólatháð lykilsím fyrir nýmyndun týmidíns og púrín-núkleótíða. Pemetrexed flyst inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólátbera og fólátbindandi prótínkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna umbreytist pemetrexed á hraðvirkan og skilvirkan hátt í pólýglútamat-form fyrir tilstilli ensímsins fólýlpólýglútamat-syntasa. Pólýglútamat-formin haldast í frumum og eru jafnvel öflugri hemlar á TS og GARFT. Myndun á pólýglútamati er ferli sem er háð tíma og þéttni og á sér stað í æxlisfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni pólýglútamats eru með lengri helmingunartíma innan frumu, sem leiðir til lengri virkt efni í illkynja frumum.

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembuð, einblind 3. fasa rannsókn á pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum, sýndi fram á klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexed og cisplatíni, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og B₁₂ vítamíni til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu lyfið (slembiraðaðir og meðhöndlaðir). Undirhópsgreining var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót út alla meðferðina í rannsókninni

(full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun er að finna í töflunni hér að neðan:

**Verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín
við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu**

Viðmið um verkun	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar í fullri viðbótarmeðferð	
	pemetrexed/ cisplatín (N = 226)	cisplatín (N = 222)	pemetrexed/ cisplatín (N = 168)	cisplatín (N = 163)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (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)
Log Rank p-gildi*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuði) (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)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (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)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,001	
Heildarsvörunartíðni** (95% CI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-gildi*	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = öryggisbil

* p-gildi vísar til samanburðar milli arma.

** Í pemetrexed/cisplatín arminum, hjá slembiröðuðum og meðhöndluðum (N=225) og þeim sem fengu fulla viðbótarmeðferð (N=167).

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu klínískt mikilvægra einkenna (verkur og mæði) sem tengdust illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatín arminum (212 sjúklingar) samanborið við arminn sem fékk cisplatín eitt sér (218 sjúklingar), með því að nota einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale). Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemiþrófum. Aðskilnaður milli meðferðaranna fékkst með bættri lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatín arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tímanum í viðmiðunarmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu.

Pemetrexed í skammtinum 500 mg/m² var rannsakað sem einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1%.

NSCLC, annarsvalsmeðferð:

Fjölsetra, slembuð, opin 3. fasa rannsókn með pemetrexed samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum, sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), og höfðu fengið lyfjameðferð áður, sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed (þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) n=283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með docetaxel (ITT n=288).

Fyrri krabbameinsmeðferðir fólu ekki í sér pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexed í hag samanborið við docetaxel, nema þegar að mestu leyti var um að ræða flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n=399, 9,3 mánuðir samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p=0,047), og var docetaxel í hag þegar aðallega var um að ræða flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n=172, 6,2 mánuðir samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p=0,018).

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar úr annarri slembaðri, 3. fasa samanburðarrannsókn gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar) pemetrexeds væri svipuð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með docetaxeli (n=41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa áður fengið docetaxel meðferð (n=540).

**Verkun pemetrexeds við NSCLC samanborið við docetaxel –
þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)**

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi (m)	8,3	7,9
□ 95% CI fyrir miðgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
□ HR	0,99	
□ 95% CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
□ Non-inferiority p-gildi (HR)	0,226	
Lifun án versnunar (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi	2,9	2,9
□ HR (95% CI)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi	2,3	2,1
□ HR (95% CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Svörun (n: hæf til svörunar)	(n = 264)	(n = 274)
□ Svörunartíðni (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
□ Stöðugur sjúkómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = sem áformað var að meðhöndla skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga.

NSCLC, fyrstavalsmeðferð:

Fjölsetra, slembuð, opin 3. fasa rannsókn á pemetrexed auk cisplatíns samanborið við gemcitabín og cisplatín hjá sjúklingum, sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður og voru með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein, eða með meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), sýndi að pemetrexed ásamt cisplatíni (ITT meðferðarhópur n = 862) náðu aðalendapunktinum og sýndu svipaða klíniska verkun og gemcitabín ásamt cisplatíni (ITT meðferðarhópur n = 863) að því er varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI = 0,84-1,05).

Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með ECOG-frammistöðugildið 0 eða 1. Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmnigreiningar á aðalendapunktum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (e. Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni sé ekki síðri (e. non-inferiority) en verkun gemcitabíns ásamt cisplatíni.

Lifun án versnunar og hlutfall heildarsvörunar voru svipuð milli meðferðararma: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabín ásamt cisplatíni (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildarsvörunarhlutfall var 30,6% (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við 28,2% (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabín ásamt cisplatíni.

Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi í könnunina).

Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á lifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

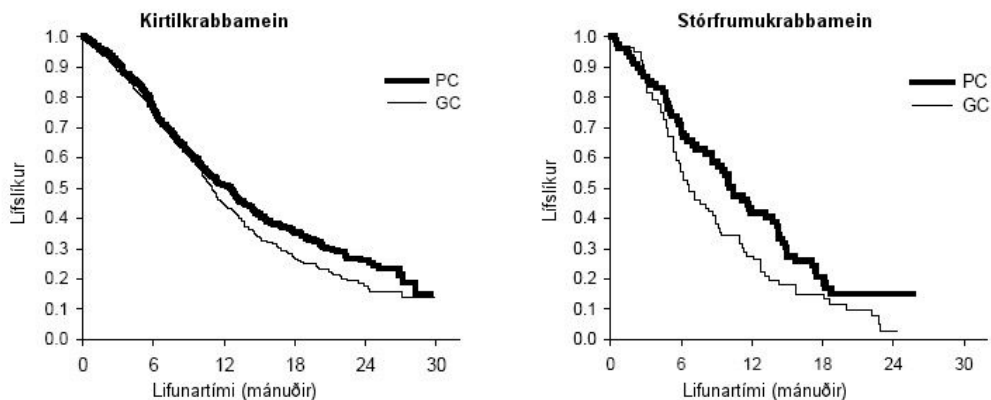
Verkun pemetrexeds + cisplatíns samanborið við gemcitabín + cisplatín sem fyrstavalsmeðferð fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

Þýði skv. meðferðar-áætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagað áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	P-gildi yfirburða (e. superiority)
	Pemetrexed + cisplatín		Gemcitabín + cisplatín			
Þýði skv. meðferðaráætlun (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N=862	10,3 (9,6 - 10,9)	N=863	a 0,94 (0,84 - 1,05)	0,259
Kirtlakrabbamein (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
Stórar frumur (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
Annað (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
Flöguþekjufrumur (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

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggisbil; ITT = intent to treat = þýði skv. meðferðaráætlun; N = heildarfjöldi sjúklinga.

^a Tölfræðilega marktækt til að sýna að verkun sé ekki lakari (e. non-inferiority), þar sem allt öryggisbilið fyrir áhættuhlutfallið er vel fyrir neðan 1,17645 viðmiðunarmörkin fyrir jafngildi ($p < 0,001$).

Kaplan Meier-línurit sem sýna heildarlifun út frá vefjafræðilegum þáttum



Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds ásamt cisplatinu innan vefjafræðilegra undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed og cisplatinu þurftu færri blóðgjafir (16,4% samanborið við 28,9%, $p < 0,001$), gjafir rauðkornaþykkis (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8% samanborið við 4,5%, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoietini/darbepoetini (10,4% samanborið við 18,1%, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% samanborið við 6,1%, $p = 0,004$) og járn (4,3% samanborið við 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð:

JMEN

Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (JMEN) var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (e. best supportive care eða BSC) ($n = 441$) og hins vegar lyfleysu og BSC ($n = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af NSCLC (stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af tvílyfja fyrstavalmeðferð sem fól í sér cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabíni, paclitaxeli eða docetaxeli. Tvílyfja meðferð með pemetrexed sem fyrstavalmeðferð var

ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með ECOG-frammistöðugildið 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavalmeðferðar (upphafsmeðferðar). Sjúklingar fengu að miðgildi 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexed og 3,5 lotur af lyfleysu. Alls luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

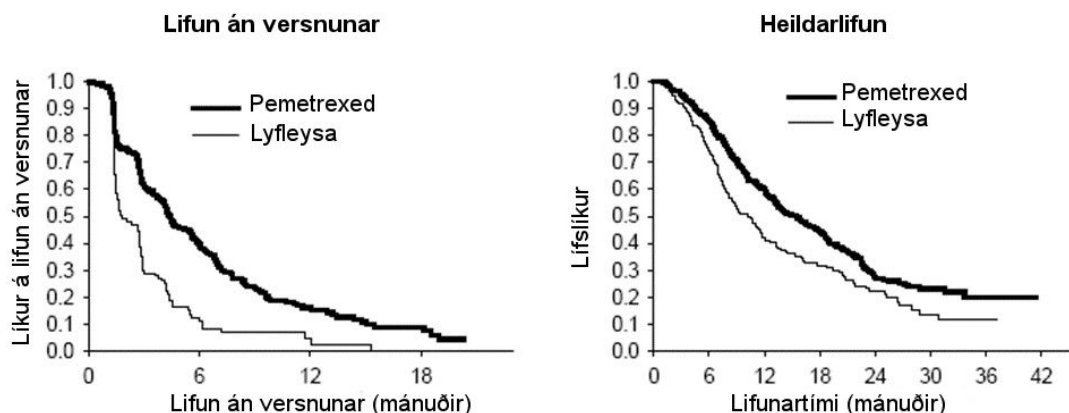
Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n=581, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Óháð rýni í myndgreiningu sjúklinga staðfesti niðurstöður mats rannsóknaraðila á lifun án sjúkdómsversunar. Miðgildi heildarlifunar heildarþýðisins (n=663) var 13,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95% CI: 0,65 til 0,95; $p = 0,01192$).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexed kom í JMEN fram mismunur í verkun eftir vefjafræðilegum þáttum NSCLC. Hjá sjúklingum með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (n=430, sjálfstætt metinn hópur) var miðgildi lifunar án versunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47, (95% CI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (n=481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Að meðtöldum upphafsfasanum var miðgildi heildarlifunar sjúklinga með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Niðurstöður um lifun án versunar og heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein af flöguþekjuvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexeds umfram lyfleysu.

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versunar og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC annað en það sem er að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð:



PARAMOUNT

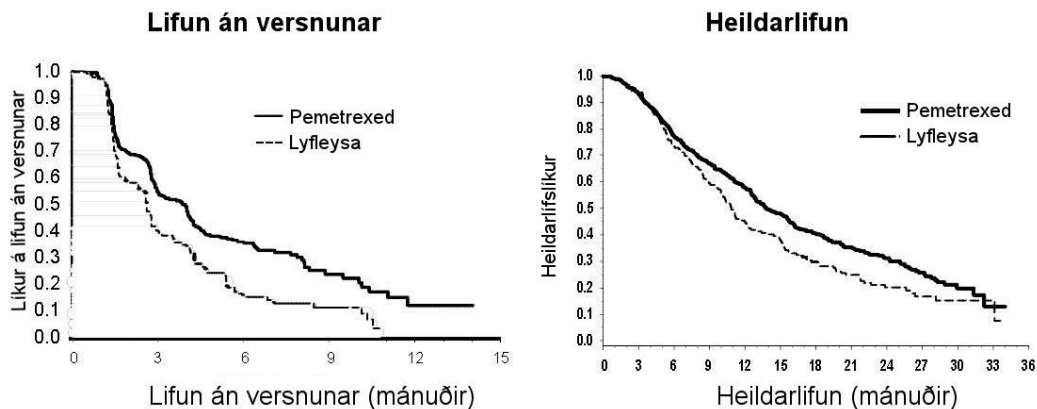
Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT) var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (BSC) (n=359) og hins vegar lyfleysu og BSC (n=180) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum, (stig IV), sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), að frátöldum

æxlum sem voru að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð, og sem versnaði ekki eftir 4 meðferðarlotur af tvílyfjameðferð með pemetrexed ásamt cisplatíni sem fyrstavalsmeðferð. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexed auk cisplatíns var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexed eða lyfleysu. Af slembiröðuðum sjúklingum sýndu 44,9% fulla svörun eða svörun að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexed ásamt cisplatíni. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG-frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og þeim sem fengu lyfleysu. Slembiraðaðir sjúklingar fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavalsmeðferðar (upphafsmeðferðar). Sjúklingar fengu að miðgildi 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexed og 4 meðferðarlotur með lyfleysu. Alls luku 169 sjúklingar (47,1%) \geq 6 meðferðarlotur pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar a.m.k. samtals 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n=472, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir og 2,6 mánuðir, í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,64; 95% CI: 0,51-0,81; p < 0,0002). Óháð rýni í myndgreiningu sjúklinga staðfesti niðurstöður mats rannsóknaraðila á lifun án sjúkdómsversunar. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, samkvæmt mælingum frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatíns sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð, var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni (4 meðferðarlotur) var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt árangursrikari en lyfleysa fyrir heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir samanborið við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,78, 95% CI= 0,64-0,96, p=0,0195). Á tímanum sem þetta endanlega mat á lifun fór fram voru 28,7% sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed, samanborið við 21,7% í hópnum sem fékk lyfleysu. Samræmi var í áhrifum meðferðar með pemetrexed á milli undirhópa (þar með talið hvað varðar stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG-frammistöðugildi, reykingar, kyn, vefjafræðilega þætti og aldur) og voru þau svipuð niðurstöðum greininganna án aðlögunar á heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms. Lifunartíðni eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% og 32% í sömu röð, samanborið við 45% og 21% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð var miðgildi heildarlifunar 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,64- 0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar og heildarlifun fyrir áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC annað en það sem er að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (mælt frá slembiröðun):



Öryggi pemetrexeds sem viðhaldsmeðferðar var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun barna).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pemetrexeds eftir einlyfja gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með ýmiss konar föst æxli í skömmtum frá 0,2 til 838 mg/m² sem gefnir voru með innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmálið 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé u.þ.b. 81% próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi og 70% til 90% af skammtinum skilst óbreytt út með þvagi á fyrstu 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (e. organic anion transporter). Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur á úthreinsun milli sjúklinga er hóflegur eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og hámarksblóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð.

Lyfjahvörf pemetrexeds haldast óbreytt yfir margar meðferðarlotur. Samhliða gjöf cisplatíns hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og gjöf B₁₂ vítamínuppþótar í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum músum dró úr lífvænleika föstra og fósturþyngd og olli ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvekun á æxlun, sem lýsti sér sem minnkuð frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn á beagle hundum með stökum skammti (bolus) með inndælingu í bláæð í 9 mánuði komu fram breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð. Pemetrexed olli ekki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum í *in vitro* prófi á litningafrávikum, né í Ames-prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenglandi (e. clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól (E 421)
Saltsýra (til pH-stillingar)
Natriumhýdroxíð (til pH-stillingar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexed saman við þynningarefni sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringerlaktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna pemetrexeds í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C eða 15 - 25°C. Notað skal blandaða lausn strax til að útbúa innrennslislausnina. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota vöruna þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans en geymslutíminn skal ekki vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C eða 15 til 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 um geymsluaðstæður eftir blöndun/þynningu lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með klórbútýlgúmmítappa, álinnsigli og loki sem smellt er af. Hettuglasið er umlukið plastfilmu sem herpist um það. Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds verður að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda CIAMBRA hettuglasa sem þarf. Í hverju hettuglasi er aukamagn af pemetrexed til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, án rotvarnarefna, sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexed. Hringsnúið hverju hettuglasi varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin sem úr verður er tær og frá því að vera litlaus til gul eða grængul án þess að hafa neikvæð áhrif á gæði lyfsins. Sýrustig (pH) fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**

4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar í 100 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði stungulyf, lausn, án rotvarnarefna, og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn, sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð- og pólýólefinhúðað lyfjagjafarsett og innrennslispoka.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn, með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir eða breyttur litur sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:

Eins og á við um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Komist pemetrexed í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Komist pemetrexed-lausn í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt móteitur við utanæðablæðingu á pemetrexed. Nokkrar tilkynningar hafa borist um utanæðablæðingu á pemetrexed, sem voru ekki metnar alvarlegar af rannsakanda. Utanæðablæðingu skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og á við um önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1055/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. desember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CIAMBRA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með dufti inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvít til næstum hvítt frostþurrkað duft.

Sýrustig (pH) blandaðrar lausnar er á milli 6,6 og 7,8.

Osmólalstyrkur blandaðrar lausnar er 230-270 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu:

CIAMBRA samhliða cisplatíni er notað til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC):

CIAMBRA samhliða cisplatíni er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

CIAMBRA er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við staðbundnu, langt gengnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínium innihaldandi krabbameinsmeðferðar. (sjá kafla 5.1).

CIAMBRA er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CIAMBRA skal aðeins gefa undir yfirumsjón læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

CIAMBRA ásamt cisplatíni

Ráðlagður skammtur af CIAMBRA fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatíns er 75 mg/m² BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatíns. (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

CIAMBRA gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af CIAMBRA fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA, sem er gefinn með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Lyfjaforgjöf

Til að minnka tíðni og alvarleika húðviðbragða skal gefa barkstera daginn fyrir pemetrexed-gjöf, sama dag og hún fer fram og daginn eftir. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexed einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að taka fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexed og halda því áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexed. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni á undan fyrsta skammti af pemetrexed og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar á B₁₂ vítamíni mega fara fram á sama degi og pemetrexed er gefið.

Eftirlit

Sjúklingum sem fá pemetrexed skal fylgjast með fyrir hvern skammt með heildarblóðkornatalningu, þ.m.t. deilitalningu hvítra blóðkorna og blóðflagnatalningu. Fyrir hverja lyfjagjöf skal gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði áður en hver lyfjagjafarlota hefst: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna skal vera ≥ 100.000 frumur/mm³.

Kreatínínhreinsun skal vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín skal vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat-aminótransferasi (AST eða SGOT) og alanín-aminótransferasi (ALT eða SGPT) skulu vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Ásættanlegt er að ALT, AST og ALT séu ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna skulu byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Þegar sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3, sem eiga við þegar CIAMBRA er notað eitt sér eða samhliða cisplatíni.

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eituráhrif á blóðmynd	
Lægsta gildi ANC < 500 /mm ³ og lægsta gildi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)
Lægsta gildi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lægsta gildis ANC	75% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)
Lægsta gildi blóðflagna < 50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lægsta gildis ANC	50% af síðasta skammti (bæði CIAMBRA og cisplatín)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við skilgreiningu í eiturefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (CTC v2,0; NCI 1998) á \geq CTC 2. stigs blæðingu.

Fái sjúklingar \geq stigs 3 eiturráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eiturráhrifum á taugar) skal bíða með CIAMBRA þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja skal meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eiturráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd ^{a, b}		
	Skammtur af CIAMBRA (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif á stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Öll tilfelli niðurgangs sem krefjast sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur á stigi 3 eða 4.	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti

^a Eiturefnaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Taugaeiturvirkni undanskilin

Komi fram eiturráhrif á taugar er ráðlagð að skammtaaðlögun fyrir CIAMBRA og cisplatín að finna í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eiturráhrif á taugar á stigi 3 eða 4.

Tafla 3 – Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eiturráhrif á taugar		
CTC^a stig	Skammtur af CIAMBRA (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
0 – 1	100% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti
2	100% af síðasta skammti	50% af síðasta skammti

^a Eiturefnaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (CTC v2,0; NCI 1998)

Hætta skal meðferð með CIAMBRA ef sjúklingur verður fyrir eiturráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir 2 skammtaminnkanir, eða strax ef vart verður eiturráhrifa á taugar á stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

Börn

Meðferð með CIAMBRA við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð á ekki við hjá börnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð til mælingar á gauklasúnarhraða)

Pemetrexed útskilst aðallega óbreytt um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun \geq 45 ml/mín. umfram það sem er ráðlagt fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexeds hjá þeim (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildar bílírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, svo sem bílírúbín $> 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða aminótransferasa $> 3,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða $> 5,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur), ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

CIAMBRA er til notkunar í bláæð. CIAMBRA skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvernar 21 dags meðferðarlotu.

Upplýsingar um varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf á CIAMBRA er að finna í kafla 6.6.

Leiðbeiningar um blöndun og þynningu CIAMBRA fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs, sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega hin skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrir en ANC verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumum/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum byggjast á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá heildarminnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella á stigi $\frac{3}{4}$ með eða án eituráhrifa á blóðmynd, svo sem daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi $\frac{3}{4}$, þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B₁₂ var gefið. Því skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexed að taka fólínsýru og vítamín B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum í tengslum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr tíðni og alvarleika húðviðbragða (sjá kafla 4.2).

Ekki hefur nægur fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. verið rannsakaður. Því er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun < 45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast að taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) svo sem íbúprófen og acetýlsalisýlsýru ($> 1,3$ g á dag) í 2 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal rjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og í minnst 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér og þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum þeirra sjúklinga sem þetta átti sér

stað hjá voru undirliggjandi áhættuþættir í tengslum við nýrnnavandamál, þ.m.t. vessaþurrð eða að þeir voru þegar með háþrýsting eða sykursýki. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnapiplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í nýrnapiplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (e. third-space fluid), svo sem fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi, á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í 2. fasa rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast ætli og stöðugan vökva í þriðja hólfi kom ekki fram neinn munur á jafnvægisþéttni pemetrexed-skammts í plasma eða úthreinsun samanborið við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því skal íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð, en það þarf þó ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessaþurrð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið ásamt cisplatíni. Því skal gefa sjúklingum næg ógledistillandi lyf og mátulegan vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi eru um alvarleg hjarta- og æðameintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexed, þ.m.t. hjartadrep og heila- og æðatilvik, venjulega þegar lyfið var gefið með öðrum frumudrepani lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi meintilvik voru þegar með áhættuþætti í hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Því er ekki mælt með samhliða notkun á lifandi veikluðu bóludefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeftni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Greint hefur verið frá tilfellum geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun, annaðhvort fyrir meðferð með pemetrexed, meðan á henni stendur eða eftir hana. Sérstakar gætur skal hafa á slíkum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð þegar lyfið er gefið sjúklingum nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð (e. radiation recall).

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 2,7% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapipluseytingu og í minna mæli með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíða, þvagræsilyfja, platínusambanda, cýklóspóríns) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu skal nota með varúð. Sé slík blanda nauðsynleg skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem seytast einnig um nýrnapiplur (t.d. próbenesíðs, pensillíns) getur hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar slík lyf eru gefin ásamt pemetrexed. Sé slík blanda nauðsynleg skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af NSAID-lyfjum (svo sem íbúprófeni > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi fjölgað aukaverkunum vegna pemetrexeds. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stærri skammtar af NSAID-lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

Sjúklingar með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID-lyfja (t.d. íbúprófens) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID-lyf með lengri helmingunartíma, svo sem piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexed hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst 5 daga fyrir gjöf pemetrexeds, sama dag og hún fer fram og í minnst 2 daga eftir hana (sjá kafla 4.4). Sé samhliða gjöf með NSAID-lyfjum nauðsynleg skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum með tilliti til eituráhrifa, sérstaklega beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum með frymisögnum úr mannalífur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskiptaúthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sem eru sameiginlegar með öllum frumuskemmandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Sé ákveðið að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á Alþjóðlegt eðlilegt hlutfalli (International Normalised Ratio, INR) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: Bóluefni gegn gulusótt: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkdómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun sem ekki er mælt með: Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, en þá er frábending á samhliða notkun): hætta á alvarlegum, hugsanlega banvænum, sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur. Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds hjá þunguðum konum en eins og önnur krabbameinslyf er pemetrexed talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota pemetrexed á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til og að vel athuguðu máli að því er varðar þarfir móðurinnar og áhættuna fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexed stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pemetrexed getur haft litil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fram eftir gjöf pemetrexed (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggislýsingar

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um og tengjast pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, eru beinmergsbæling, sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð og blóðflagnafæð; og eitúráhrif á meltingarfæri, sem lýsa sér sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið eitúráhrif á nýru, hækkaðir aminótransferasar, skallí, þreyta, vessapurrd, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Á meðal mjög sjaldgæfra tilvika eru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexed, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar: ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed og cisplatín vs GEMZAR og cisplatín), JMCH (pemetrexed og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafeð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrningafæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumnafeð	Blóðlýsublóðleysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessapurrd				

Liffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitauga- kvilli Útlægur skyn- taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar- slag Innankúpu- blæðing			
Augu		Tárubólga Augþurrkur Aukin táramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunc- tivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttartru- flanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^c			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín aminó- transferasa Hækkað gildi aspartat aminó- transferasa		Lifrabólga		

Lífæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkeni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðrusóttar ríki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno- menon)		

- ^a með eða án daufkyrningafæðar
- ^b banvænt í sumum tilvikum
- ^c leiðir stundum til dreps í útlimum
- ^d með skerðingu á öndunargetu
- ^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni
- ^f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöldaugakvilli og útbrot. Á meðal fylgikvilla ofskömmtnunar eru beinmergsbæling, sem lýsir sér sem daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímbólga komið fram. Leiki grunur á ofskömmtnun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíumfólínats/fólínsýru við meðhöndlun ofskömmtnunar á pemetrexed.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Krabbameinslyf, fólínsýruhliðstæður, ATC flokkur: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat-krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólatlyf með því að hindra týmidýlat-syntasa (TS), díhýdrófólat-redúktasa (DHFR) og glýcínamíð-ribónúkleótíð-formýltransferasa (GARFT), sem eru fólatháð lykilsím fyrir nýmyndun týmidíns og púrín-núkleótíða. Pemetrexed flyst inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólátbera og fólátbindandi prótínkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna umbreytist pemetrexed á hraðvirkan og skilvirkan hátt í pólýglútamat-form fyrir tilstilli ensímsins fólýlpólýglútamat-syntasa. Pólýglútamat-formin haldast í frumum og eru jafnvel öflugri hemlar á TS og GARFT. Myndun á pólýglútamati er ferli sem er háð tíma og þéttni og á sér stað í æxlisfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni pólýglútamats eru með lengri helmingunartíma innan frumu, sem leiðir til lengri virkt efni í illkynja frumum.

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembuð, einblind 3. fasa rannsókn á pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum, sýndi fram á klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexed og cisplatíni, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og B₁₂ vítamíni til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu lyfið (slembiraðaðir og meðhöndlaðir). Undirhópsgreining var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbot út alla meðferðina í rannsókninni

(full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessara greininga á verkun er að finna í töflunni hér að neðan:

Verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Viðmið um verkun	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar í fullri viðbótarmeðferð	
	pemetrexed/ cisplatín (N = 226)	cisplatín (N = 222)	pemetrexed/ cisplatín (N = 168)	cisplatín (N = 163)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (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)
Log Rank p-gildi*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) (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)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (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)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,001	
Heildarsvörunartíðni** (95% CI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-gildi*	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = öryggisbil

* p-gildi vísar til samanburðar milli arma.

** Í pemetrexed/cisplatín arminum, hjá slembiröðuðum og meðhöndluðum (N = 225) og þeim sem fengu fulla viðbótarmeðferð (N = 167).

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu klínískt mikilvægra einkenna (verkur og mæði) sem tengdust illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatín arminum (212 sjúklingar) samanborið við arminn sem fékk cisplatín eitt sér (218 sjúklingar), með því að nota einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale). Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemiþrófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bættri lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatín arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tímanum í viðmiðunarmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu.

Pemetrexed í skammtinum 500 mg/m² var rannsakað sem einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1%.

NSCLC, annarsvalsmeðferð:

Fjölsetra, slembuð, opin 3. fasa rannsókn með pemetrexed samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum, sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), og höfðu fengið lyfjameðferð áður, sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed (þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) n=283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með docetaxel (ITT n=288).

Fyrri krabbameinsmeðferðir fólu ekki í sér pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafraðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexed í hag samanborið við docetaxel, nema þegar að mestu leyti var um að ræða flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n=399, 9,3 mánuðir samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p=0,047), og var docetaxel í hag þegar aðallega var um að ræða flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n=172, 6,2 mánuðir samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p=0,018).

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds innan vefjafraeðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar úr annarri slembaðri, 3. fasa samanburðarrannsókn gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar) pemetrexeds væri svipuð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með docetaxeli (n = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa áður fengið docetaxel meðferð (n=540).

**Verkun pemetrexeds við NSCLC samanborið við docetaxel –
þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)**

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi (m)	8,3	7,9
□ 95% CI fyrir miðgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
□ HR	0,99	
□ 95% CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
□ Non-inferiority p-gildi (HR)	0,226	
Lifun án versnunar (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi	2,9	2,9
□ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
□ Miðgildi	2,3	2,1
□ HR (95% CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Svörun (n: hæf til svörunar)	(n = 264)	(n = 274)
□ Svörunartíðni (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
□ Stöðugur sjúkómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = sem áformað var að meðhöndla skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga.

NSCLC, fyrstvalsmeðferð:

Fjölsetra, slembuð, opin 3. fasa rannsókn á pemetrexed auk cisplatíns samanborið við gemcitabín og cisplatín hjá sjúklingum, sem höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður og voru með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein, eða með meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), sýndi að pemetrexed ásamt cisplatíni (ITT meðferðarhópur n = 862) náðu aðalendapunktinum og sýndu svipaða klíníska verkun og gemcitabín ásamt cisplatíni (ITT meðferðarhópur n = 863) að því er varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI = 0,84-1,05).

Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með ECOG-frammistöðugildið 0 eða 1. Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmnigreiningar á aðalendapunktum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (e. Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni sé ekki síðri (e. non-inferiority) en verkun gemcitabíns ásamt cisplatíni. Lifun án versnunar og hlutfall heildarsvörunar voru svipuð milli meðferðararma: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabín ásamt cisplatíni (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildarsvörunarhlutfall var 30,6% (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við 28,2 % (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabín ásamt cisplatíni.

Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi í könnunina). Greining á áhrifum vefjafraeðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á lifun samkvæmt vefjafraeðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

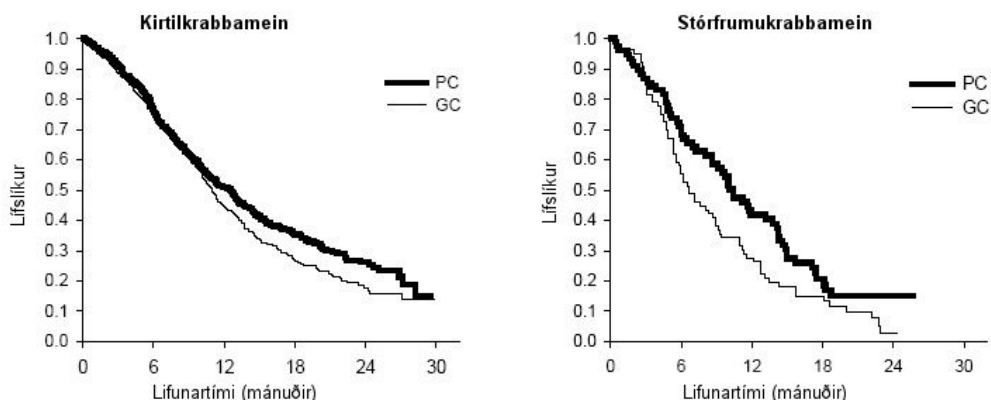
Verkun pemetrexeds + cisplatíns samanborið við gemcitabín + cisplatín sem fyrstavalsmeðferð fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

Þýði skv. meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	P-gildi yfirburða (e. superiority)
	Pemetrexed + cisplatín		Gemcitabín + cisplatín			
Þýði skv. meðferðaráætlun (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N=862	10,3 (9,6 - 10,9)	N=863	a 0,94 (0,84 - 1,05)	0,259
Kirtlakrabbamein (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
Stórar frumur (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
Annað (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
Flöguþekjufrumur (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

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggisbil; ITT = intent to treat = þýði skv. meðferðaráætlun; N = heildarfjöldi sjúklinga.

^a Tölfræðilega marktækt til að sýna að verkun sé ekki lakari (e. non-inferiority), þar sem allt öryggisbilið fyrir áhættuhlutfallið er vel fyrir neðan 1,17645 viðmiðunarmörkin fyrir jafngildi ($p < 0,001$).

Kaplan Meier-línurit sem sýna heildarlifun út frá vefjafræðilegum þáttum



Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds ásamt cisplatíni innan vefjafræðilegra undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed og cisplatíni þurftu færri blóðgjafir (16,4% samanborið við 28,9%, $p < 0,001$), gjafir rauðkornaþykknis (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8% samanborið við 4,5%, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoietini/darbepoetini (10,4% samanborið við 18,1%, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% samanborið við 6,1%, $p = 0,004$) og járnei (4,3% samanborið við 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð:

JMEN

Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (JMEN) var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (e. best supportive care eða BSC) ($n = 441$) og hins vegar lyfleysu og BSC ($n = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af NSCLC (stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af tvílyfja fyrstavalsmeðferð sem fól í sér cisplatín eða carboplatín ásamt gemcitabíni, paclitaxeli eða docetaxeli. Tvílyfja meðferð með pemetrexed sem fyrstavalsmeðferð var

ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn voru með ECOG-frammistöðugildið 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavalmeðferðar (upphafsmeðferðar). Sjúklingar fengu að miðgildi 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexed og 3,5 lotur af lyfleysu. Alls luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

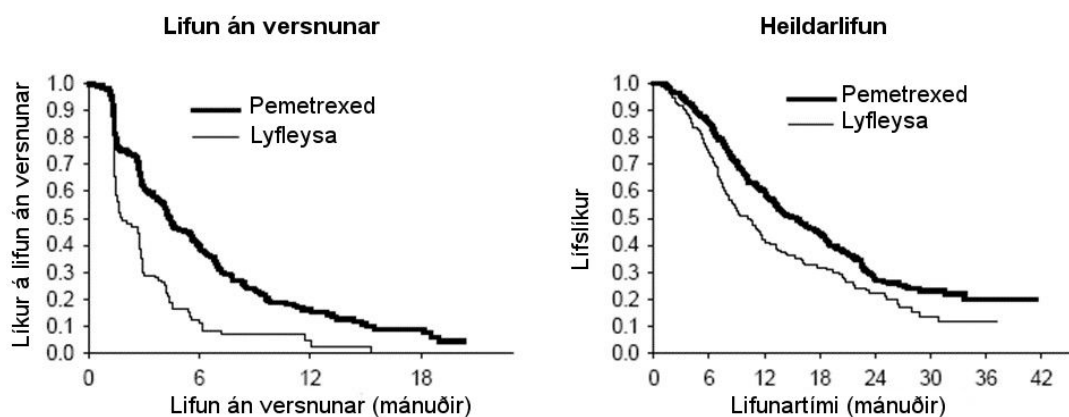
Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bættu lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n=581, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; p < 0,00001). Óháð rýni í myndgreiningu sjúklinga staðfesti niðurstöður mats rannsóknaraðila á lifun án sjúkdómsversnunar. Miðgildi heildarlifunar heildarþýðisins (n = 663) var 13,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95% CI: 0,65 til 0,95; p= 0,01192).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexed kom í JMEN fram mismunur í verkun eftir vefjafræðilegum þáttum NSCLC. Hjá sjúklingum með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (n=430, sjálfstætt metinn hópur) var miðgildi lifunar án versnunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47, (95% CI = 0,37-0,60, p = 0,00001). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (n = 481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,70 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtöldum upphafsfasanum var miðgildi heildarlifunar sjúklinga með NSCLC sem var ekki að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,71 (95% CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður um lifun án versnunar og heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein af flöguþekjuvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexeds umfram lyfleysu.

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur að því er varðar öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC annað en það sem er að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð:



PARAMOUNT

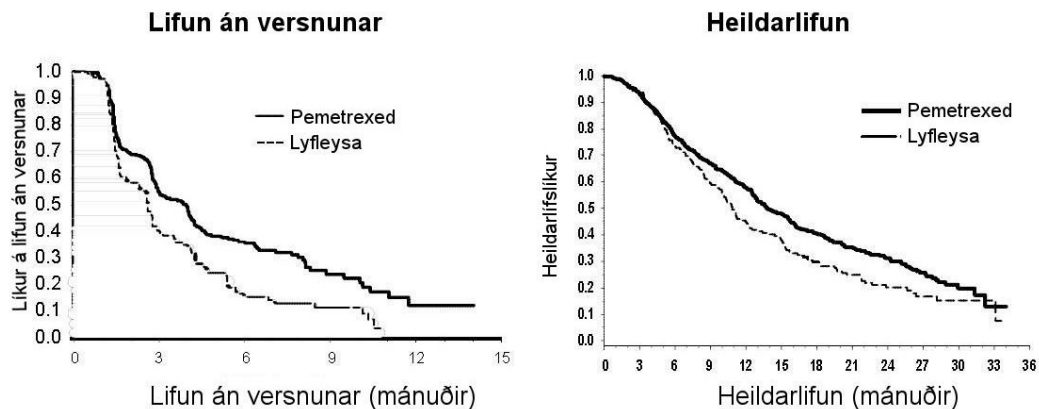
Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT) var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (BSC) (n = 359) og hins vegar lyfleysu og BSC (n = 180) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða

lungnakrabbamein með meinvörpum, (stig IV), sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC), að frátöldum æxlum sem voru að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð, og sem versnaði ekki eftir 4 meðferðarlotur af tvílyfjameðferð með pemetrexed ásamt cisplatíni sem fyrstavalsmeðferð. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexed auk cisplatíns var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexed eða lyfleysu. Af slembiröðuðum sjúklingum sýndu 44,9% fulla svörun eða svörun að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexed ásamt cisplatíni. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG-frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og þeim sem fengu lyfleysu. Slembiraðaðir sjúklingar fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavalsmeðferðar (upphafsmeðferðar). Sjúklingar fengu að miðgildi 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexed og 4 meðferðarlotur með lyfleysu. Alls luku 169 sjúklingar (47,1%) \geq 6 meðferðarlotur pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar a.m.k. samtals 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n=472$, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir og 2,6 mánuðir, í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,64; 95% CI: 0,51-0,81; $p<0,0002$). Óháð rýni í myndgreiningu sjúklinga staðfesti niðurstöður mats rannsóknaraðila á lifun án sjúkdómsversunar. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, samkvæmt mælingum frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatíns sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð, var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni (4 meðferðarlotur) var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt árangursrikari en lyfleysa fyrir heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir samanborið við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). Á tímanum sem þetta endanlega mat á lifun fór fram voru 28,7% sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed, samanborið við 21,7% í hópnum sem fékk lyfleysu. Samræmi var í áhrifum meðferðar með pemetrexed á milli undirhópa (þar með talið hvað varðar stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG-frammistöðugildi, reykingar, kyn, vefjafræðilega þætti og aldur) og voru þau svipuð niðurstöðum greininganna án aðlögunar á heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms. Lifunartíðni eftir 1 og 2 ár hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% og 32% í sömu röð, samanborið við 45% og 21% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexed ásamt cisplatíni sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð var miðgildi heildarlifunar 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versunar og heildarlifun fyrir áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC annað en það sem er að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð (mælt frá slembiröðun):



Öryggi pemetrexeds sem viðhaldsmeðferðar var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun barna).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 sjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmtum frá 0,2 til 838 mg/m² sem gefnir voru með innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmálið 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé u.þ.b. 81% próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi og 70% til 90% af skammtinum skilst óbreytt út með þvagi á fyrstu 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (e. organic anion transporter). Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur á úthreinsun milli sjúklinga er hóflegur eða 19,3%. Heildarútsætning (AUC) og hámarksblóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahvörf pemetrexeds haldast óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

Samhliða gjöf cisplatíns hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og gjöf B₁₂ vítamínuppbótar í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum músum dró úr lífvænleika föstra og fósturþyngd og olli ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvekun á æxlun, sem lýsti sér sem minnkuð frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn á beagle hundum með stökum skammti (bolus) með inndælingu í bláæð í 9 mánuði komu fram breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð. Pemetrexed olli ekki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum í *in vitro* prófi á litningafrávikum, né í Ames-prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenglandi (e. clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól (E421)
Saltsýra (til pH-stillingar)
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexed saman við þynningarefni sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringerlaktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
3 ár

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna pemetrexeds í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C eða 15 - 25°C. Nota skal blandaða lausn strax til að útbúa innrennslislausnina. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota vöruna þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans en geymslutíminn skal ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C eða 15 til 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 um geymsluaðstæður eftir blöndun/þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með klórbútýlgúmmítappa, álinnsigli og loki sem smellt er af. Hettuglasið er umlukið plastfilmu sem herpist um það. Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakking með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds verður að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda CIAMBRA hettuglasa sem þarf. Í hverju hettuglasi er aukamagn af pemetrexed til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, án rotvarnarefna, sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexed. Hringsnúið hverju hettuglasi varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin sem úr verður er tær og frá því að vera litlaus til gul eða grængul án þess að hafa neikvæð áhrif á gæði lyfsins. Sýrustig (pH) fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**
4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar í 100 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði stungulyf, lausn, án rotvarnarefna, og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

5. Pemetrexed stungulyf, lausn, sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð- og pólýólefinhúðað lyfjagjafarsett og innrennslispoka.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn, með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir eða breyttur litur sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:

Eins og á við um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Komist pemetrexed í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Komist pemetrexed-lausn í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt móteitur við utanæðablæðingu á pemetrexed. Nokkrar tilkynningar hafa borist um utanæðablæðingu á pemetrexed, sem voru ekki metnar alvarlegar af rannsakanda. Utanæðablæðingu skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og á við um önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1055/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. desember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Þýskalandi

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CIAMBRA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól (E 421), saltsýra, natriumhýdroxíð (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu. Einungis einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1055/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CIAMBRA 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CIAMBRA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CIAMBRA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól (E 421), saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu. Einungis einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1055/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CIAMBRA 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CIAMBRA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CIAMBRA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
CIAMBRA 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CIAMBRA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CIAMBRA
3. Hvernig nota á CIAMBRA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CIAMBRA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CIAMBRA og við hverju það er notað

CIAMBRA er lyf sem er notað í meðferð við krabbameini.

CIAMBRA er gefið ásamt öðru krabbameinslyfi, cisplatíni, til að meðhöndla illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem er tegund krabbameins sem hefur áhrif á himnuna sem umlykur lungun. Lyfið er gefið sjúklingum sem hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður.

CIAMBRA er einnig gefið samhliða cisplatíni sem fyrsta meðferð fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

Hægt er að ávísa þér CIAMBRA ef þú ert með langt gengið lungnakrabbamein og sjúkdómurinn hefur svarað meðferð eða haldist mikið til óbreyttur eftir fyrstu krabbameinslyfjameðferð.

CIAMBRA er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þegar sjúkdómurinn hefur versnað eftir aðra fyrstu krabbameinslyfjameðferð.

2. Áður en byrjað er að nota CIAMBRA

Ekki má nota CIAMBRA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pemetrexed eða einhverju öðru innihaldsefni CIAMBRA (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti; þú verður þá að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með CIAMBRA stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða munt bráðum fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CIAMBRA er notað.

Ef þú átt við, eða hefur átt við, nýrnasjúkdóm að stríða skaltu tala við lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing, vegna þess að þá mátt þú hugsanlega ekki fá CIAMBRA.

Fyrir hvert innrennsli verður tekið úr þér blóðsýni til að meta hvort nýrna- og lifrarstarfsemi þín sé nægjanleg og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá CIAMBRA. Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð eftir almennu heilsufarsástandi þínu og ef blóðfrumur þínar eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatín mun læknirinn sjá til þess að þú fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatíns til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækinn vita ef þú hefur farið, eða átt von á að fara, í geislameðferð, vegna þess að snemmbúin eða síðbúin viðbrögð við geislun geta komið fram þegar CIAMBRA er notað.

Vinsamlegast láttu lækinn vita ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur hugsanlega haft slæm áhrif þegar CIAMBRA er notað.

Láttu lækinn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.

Ef þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi getur verið að læknirinn ákveði að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér CIAMBRA.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa CIAMBRA börnum og unglimum þar sem engar rannsóknir viru gerðar á þessum hopum.

Notkun annarra lyfja samhliða CIAMBRA

Láttu lækinn vita ef þú tekur verkja- eða bólgulyf, svo sem bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þar með talin lyf sem eru fengin án lyfseðils (svo sem íbúprófen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Á grundvelli fyrirhugaðs dags sem gefa á CIAMBRA og/eða nýrnastarfsemi þinnar þarf læknirinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing hvort einhver lyfjanna sem þú notar séu bólgueyðandi verkjalyf.

Látið lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu læknum frá því**. Forðast skal notkun CIAMBRA meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu af notkun CIAMBRA meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á CIAMBRA meðferð stendur.

Brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstgjöf meðan á CIAMBRA meðferð stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá CIAMBRA og í allt að 6 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með CIAMBRA stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú vilt geta barn meðan á meðferðinni stendur eða á fyrstu

6 mánuðunum eftir meðferð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Ef til vill viltu leita ráða um sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

CIAMBRA getur valdið þreytu. Farið varlega við akstur bíla og notkun véla.

CIAMBRA inniheldur natríum

Hvert 100 mg hettuglas af CIAMBRA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Hvert 500 mg hettuglas af CIAMBRA inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á CIAMBRA

CIAMBRA skammturinn er 500 mg fyrir hvern fermetra af yfirborði líkamans. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkamans. Læknirinn notar þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Vera má að skammturinn verði aðlagður eða meðferð seinkað eftir blóðhag og heilsufarsástandi þínu. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar CIAMBRA stofninn með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá CIAMBRA með innrennsli í bláæð. Innrennslið tekur um 10 mínútur.

Þegar CIAMBRA er notað ásamt cisplatíni:

Læknirinn eða sjúkrahúslyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft á grundvelli hæðar og þyngdar þinnar.

Cisplatín er einnig gefið með innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli CIAMBRA klárast. Innrennsli cisplatíns tekur um 2 klukkustundir.

Venjulega ættirðu að fá innrennsli einu sinni á 3ja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: Læknirinn mun skrifa lyfseðil fyrir steratöflum (sem jafngilda 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag) sem þú þarft að taka daginn fyrir CIAMBRA meðferð, sama dag og hún fer fram og daginn eftir. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðviðbragða sem þú getur fengið meðan á krabbameinsmeðferðinni stendur.

Vítamínuppbót: Læknirinn mun skrifa lyfseðil fyrir fólínsýru til inntöku (vítamín) eða fjölvítamíni sem inniheldur fólínsýru (350 til 1.000 míkrogrömm) sem þú þarft að taka einu sinni á dag á meðan þú notar CIAMBRA. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af CIAMBRA. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af CIAMBRA. Þú munt einnig fá B₁₂ vítamínsprautu (1000 míkrogrömm) í vikunni fyrir CIAMBRA gjöfina og síðan aftur á um 9 vikna fresti (sem samsvarar 3 lotum af CIAMBRA meðferð). B₁₂ vítamín og fólínsýra eru gefin til að draga úr hugsanlegum eituráhrifum krabbameinsmeðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn strax vita ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- Hita eða sýkingu: Ef þú færð 38°C hita eða hærri, svitnar eða færð önnur merki um sýkingu (þar sem hvít blóðkorn gætu verið færri en eðlilegt er). Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.
- Ef þú færð brjóstverk eða hraðan hjartslátt.
- Ef þú ert með verki, roða á húð, bólgu eða sár í munni.
- Ofnæmissvörun: Ef þú færð húðútbrot /sviða eða náladofa eða hita. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta húðviðbrögð verið alvarleg og jafnvel leitt til dauða.
- Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju).
- Ef þú finnur fyrir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða verður föll(ur) (vegna þess að blóðrauði gæti verið lægri en eðlilegt er).
- Ef það fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing á sér stað sem hættir ekki, þvag verður rauðleitt eða bleiklitað, þú færð óvænt mar (vegna þess að blóðflögur gætu verið færri en venjulega).
- Ef þú finnur skyndilega fyrir mæði, færð mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (getur gefið til kynna blóðtappa í lungnaæðum).

Á meðal aukaverkana CIAMBRA geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Sýking

Hálsbólga

Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna

Lágt gildi hemóglóbíns

Sársauki, roði, bólga eða sár í munni

Lystarleysi

Uppköst

Niðurgangur

Ógleði

Útbrot

Húðflögnun

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi

Þreyta

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Blóðsýking

Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi blóðflagna

Ofnæmisviðbrögð

Vökvaskortur

Breytingar á bragðskyni

Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum

Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi

Svimi

Bólga eða þroti í tárú (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augnþurrkur

Táraseyting (rök augu)

Þurrkur í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framán við lithimnu og ljósop augans)
Þroti í augnlokum
Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk
Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)
Óreglulegur hjartsláttur
Meltingartruflanir
Hægðatregða
Kviðverkir
Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni
Aukið litarefni í húð
Kláði í húð
Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni
Hárlos
Ofsakláði
Nýrnabilun
Skert nýrnastarfsemi
Hiti
Verkur
Umfram vökví í vefjum, sem veldur þrota
Brjóstverkur
Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna
Heilaslag
Heilablóðfall af völdum stíflu í slagæð
Blæðing innan höfuðkúpu
Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)
Hjartaáfall
Þrenging eða stífla í kransæðum
Óeðlilegur hjartsláttur
Skert blóðflæði til útlíma
Stífla í lungnaslagæð
Bólga og örvefsmyndun í lungnaþekju, með öndunarerfiðleikum
Ljósrauð blæðing frá endaparmi
Blæðing í meltingarvegi
Rof á þörmum
Bólga í slímhúð í vélinda
Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaparmi (hefur aðeins sést þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni)
Bólga, bjúgur, roðapöt og fleiðrun á slímhúð í vélinda vegna geislameðferðar
Bólga í lungum vegna geislameðferðar

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Eyðing rauðra blóðkorna
Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)
Bólga í lifur
Roði í húð
Útbrot á húðsvæðum sem hafa verið geisluð

Koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Sýkingar í húð og mjúkum vefjum
Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)
Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)
Sjálfsöfnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blóðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið

Bólga í húð sem einkennist af vökvafylltum blöðrum
Sprungur, blöðrur, fleiðrun og örmyndun í húð
Roði, verkur og þroti, einkum á fótleggjum
Bólga í húð og fitulagi undir húð (sýndarhúðbeðsbólga)
Bólga í húð (húðbólga)
Tilhneiging til að bólgu, kláða, roða, sprungumyndunar og herslismyndunar í húð
Flekkir með miklum kláða

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum
Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum
Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapiplur

Þú gætir fengið einhver þessara einkenna og/eða kvilla. Þú verður að láta lækinn vita eins fljótt og unnt er ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum.

Talaðu við lækinn ef þú hefur áhyggjur vegna einhverra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CIAMBRA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar pemetrexeds í 24 klukkustundir við 2°C - 8°C eða 15°C - 25°C. Nota skal blandaða lausn strax til að útbúa innrennslislausnina. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota innrennslislausnina þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans en geymslutíminn skal ekki vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C eða 15°C til 25°C.

Lyfið er einungis einnota. Farga skal öllum blönduðum lausnum í samræmi við gildandi reglur. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CIAMBRA inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: Eitt hettuglas með dufti inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

CIAMBRA 500 mg: Eitt hettuglas með dufti inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexed. Heilbrigðisstarfsfólk annast frekari þynningu, sem er nauðsynleg fyrir gjöf.

Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), saltsýra (til pH-stillingar) og natríumhýdroxíð (til pH-stillingar) (sjá kafla 2, „CIAMBRA inniheldur natríum“).

Útlit CIAMBRA og þakkingastærðir

CIAMBRA er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, í hettuglasi. Það er í formi hvíts til næstum hvíts frostþurrkaðs dufts.

Hver þakking af CIAMBRA samanstendur af einu hettuglasi úr gleri með gúmmítappa, álinnsigli og loki sem smellt er af. Hettuglasið er umlukið plastfilmu sem herpist um það.

Hettuglasið inniheldur 100 mg eða 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Í hverri þakkingu er 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi:

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Þýskalandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

LT UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947

LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976

NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545

PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00

PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500

RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32

SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730

SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana Tel: +386 01 300 2160

UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds skal fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennslisgjöf í bláæð.

2. Reiknið skammtinn og fjölda CIAMBRA hettuglasa sem þarf. Í hverju hettuglasi er aukamagn af pemetrexed til að auðvelda gjöf á réttu magni.

3. CIAMBRA 100 mg:

Blandið hvert 100 mg hettuglas með 4,2 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, án rotvarnarefna, sem gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

CIAMBRA 500 mg:

Blandið hvert 500 mg hettuglas með 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, án rotvarnarefna, sem gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

Hringsnúið hverju hettuglasi varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og getur verið frá því að vera litlaus til gul eða grængul án þess að hafa neikvæð áhrif á gæði lyfsins. Sýrustig (pH) fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**

4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar í 100 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, án rotvarnarefna, og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

5. Pemetrexed stungulyf, lausn, sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan, má setja í pólývínýlklóríð- og pólýólefinhúðað lyfjagjafarsett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexed saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer-laktat og Ringer stungulyf.

6. Skoða þarf stungulyf, lausn, sjónrænt með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.

7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf: Eins og á við um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Komist pemetrexed-lausn í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við utanæðablæðingu á pemetrexed. Nokkrar tilkynningar um utanæðablæðingu á pemetrexed hafa borist, sem rannsakandi mat ekki sem alvarlegar.

Útanæðablæðingu skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og á við um önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.