

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CIAMBRA 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas 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 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 alkalískur fosfatasi, AST og ALT séu ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlota 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 eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum 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 – Eituráhrif 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 Eiturefnaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Taugaeiturvirkni undanskilin

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

Tafla 3 – Skammtaaðlögunartafla fyrir CIAMBRA (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eituráhrif 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 eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir 2 skammtaminnkanir, eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar á stigi 3 eða 4.

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 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 lifr starfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbilírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifr starfsemi, svo sem bilírúbín $>$ 1,5 sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða amínótransferasa $>$ 3,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (engin

liframeinvörp) eða > 5,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur), ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

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

CIAMBRA skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu. 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 fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (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 sóttþita 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 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 nýrnvandamál, þ.m.t. vessaþurrð eða að þeir voru þegar með háþrýsting eða sykursýki. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnaþíplum 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 nýrnaþíplum, 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 æxli 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 ógleðistillandi 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 frumudrepanði 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 bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðæfni. 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 nýrnápluseytingu 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 nýrnáplur (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 bólgueyðandi gigtarlyfjum (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 \geq 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 acetylsalisýlsýru 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 INR-hlutfalli (International Normalised Ratio) 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

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur. Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. 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

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed getur valdið þreytu. Því skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

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 aminosýrur, 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

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem voru tilkynntar hjá > 5% af 168 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatín og pemetrexed og 163 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatín eitt sér. Sjúklingar í báðum meðferðarörmunum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Áætluð tíðni: 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).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun*	Pemetrexed/cisplatín (N = 168)		Cisplatín (N = 163)	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
			Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun daufkyrninga/kyrninga	56,0
		Fækkun hvítkorna	53,0	14,9	16,6	0,6
		Lækkun hemóglóbíns	26,2	4,2	10,4	0,0
		Fækkun blóðflagna	23,2	5,4	8,6	0,0
Efnaskipti og næring	Algengar	Vessaþurrð	6,5	4,2	0,6	0,6
Taugakerfi	Mjög algengar	Skyntaugakvilli	10,1	0,0	9,8	0,6
	Algengar	Bragðtruflun	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Augu	Algengar	Tárubólga	5,4	0,0	0,6	0,0

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	16,7	3,6	8,0	0,0
		Uppköst	56,5	10,7	49,7	4,3
		Munnbólga/ kokbólga	23,2	3,0	6,1	0,0
		Ógleði	82,1	11,9	76,7	5,5
		Lystarleysi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Hægðatregða	11,9	0,6	7,4	0,6
	Algengar	Meltingartruflanir	5,4	0,6	0,6	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot	16,1	0,6	4,9	0,0
		Skalli	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Nýru og þvafæri	Mjög algengar	Hækkað kreatínín	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minnkuð kreatínínhreinsun**	16,1	0,6	17,8	1,8
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	47,6	10,1	42,3	9,2

*Notast er við eitiráhrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC), 2. útgáfu, fyrir hvert eitrunarstig nema hugtakið „minnkuð kreatínínhreinsun“.

** Sem er dregið af hugtakinu „aðrir sjúkdómar í nýrum/þvag- og kynfærum“.

***Samkvæmt eiturnefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (útg. 2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og skalli einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% við ákvörðun þess hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed og cisplatín.

Klínískt marktæk CTC eitiráhrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars: nýrnabilun, sýking, sóthiti, daufkyrningafæð með hita, aukið AST, ALT og GGT, ofsakláði og brjóstverkur.

Klínískt marktæk CTC eitiráhrif sem voru tilkynnt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars hjartsláttartruflanir og hreyfitaugakvilli.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hafa verið tilkynntar hjá $> 5\%$ af 265 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eitt sér með fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót og 276 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá docetaxel eitt sér.

Allir sjúklingar voru greindir með staðbundið og langt gengið eða dreift lungnakrabbamein, sem var ekki af smáfrumugerð, og höfðu áður fengið lyfjameðferð.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun daufkyrminga/kvrminga	10,9	5,3	45,3	40,2
		Fækkun hvítkorna	12,1	4,2	34,1	27,2
		Lækkun hemóglóbíns	19,2	4,2	22,1	4,3
	Algengar	Fækkun blóðflagna	8,3	1,9	1,1	0,4
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	12,8	0,4	24,3	2,5
		Uppköst	16,2	1,5	12,0	1,1
		Munnbólga/kokbólga	14,7	1,1	17,4	1,1
		Ogleði	30,9	2,6	16,7	1,8
		Lystarleysi	21,9	1,9	23,9	2,5
	Algengar	Hægðatregða	5,7	0,0	4,0	0,0
Lifur og gall	Algengar	SGPT (ALT) hækkun	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) hækkun	6,8	1,1	0,7	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot/hreistrun	14,0	0,0	6,2	0,0
	Algengar	Kláði	6,8	0,4	1,8	0,0
		Skalli	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	34,0	5,3	35,9	5,4
	AlgeIngar	Hiti	8,3	0,0	7,6	0,0

*Notast er við eitrahfrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC), 2. útgáfu, fyrir hvert eitrunarstig.

**Samkvæmt eitrefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (v2,0; NCI 1998), á hárlaus einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% til að ákvarða hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed.

Klínískt marktæk CTC eitrahfrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars: sýking án daufkyrningafæðar, daufkyrningafæð með hita, ofnæmisviðbrögð/ofnæmi, hækkað kreatínín, hreyfitaugakvilli, skyntaugakvilli, regnbogaróðasótt og kviðverkur.

Klínískt marktæk CTC eitrahfrif sem voru tilkynnt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á pemetrexed voru meðal annars ofanslegilstaktrufanir.

Klínískt marktæk 3. og 4. stigs eitrahfrif á niðurstöður rannsóknarstofumælinga voru svipuð milli sameinaðra 2. fasa niðurstaðna í þremur einlyfja pemetrexed rannsóknum (n = 164) og 3. fasa, einlyfja rannsókn, sem lýst er hér að ofan, með undantekningunum daufkyrningafæð (12,8% samanborið við 5,3%) og hækkun alanín-amínótransferasa (15,2% samanborið við 1,9%). Þessi munur skýrist líklega af mismun innan sjúklingahópsins þar sem 2. fasa rannsóknirnar náðu bæði til sjúklinga sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og sjúklinga með brjóstakrabbamein með lifrarmeinvörpum og/eða óeðlileg upphafsgildi í lifrarprófum sem höfðu fengið mikla lyfjameðferð.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem talið er að séu hugsanlega tengdar rannsóknarlyfinu og hafa verið tilkynntar hjá > 5% af 839 sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC), sem var slembiraðað til að fá cisplatín og pemetrexed, og 830 sjúklingum með NSCLC sem var slembiraðað til að fá cisplatín og gemcitabín. Allir sjúklingar fengu meðferðina sem veitt var í rannsókninni sem fyrstu meðferð við við staðbundnu, langt gengnu NSCLC eða NSCLC með meinvörpum, og sjúklingar í báðum meðferðarhópum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun**	Pemetrexed/ cisplatín (N = 839)		Gemcitabín/ cisplatín (N = 830)	
			Öll eitrunar- stig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunar- stig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkun hemóglóbín	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Fækkun daufkyrninga /kyrninga	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Fækkun hvítkorna	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Fækkun blóðflagna	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Taugakerfi	Algengar	Skyntaugakvilli	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Bragðtruflun	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Uppköst	39,7	6,1	35,5	6,1
		Lystarleysi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Hægðatregða	21,0	0,8	19,5	0,4
		Munnbólga/ kobbólga	13,5	0,8	12,4	0,1
		Niðurgangur án ristilstóma	12,4	1,3	12,8	1,6
	Algengar	Meltingartruflanir /brjóstsviði	5,2	0,1	5,9	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Skalli	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Algengar	Útbrot/hreistrun	6,6	0,1	8,0	0,5
Nýru og þvaggfæri	Mjög algengar	Hækkað kreatínín	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-gildi < 0,05 þegar pemetrexed/cisplatín er borið saman við gemcitabín/cisplatín og Fisher Exact-próf er notað.

**Notast er við eiturráfriviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC) (v2,0; NCI 1998) fyrir hvert eitrunarstig.

***Samkvæmt eiturrefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (útg. 2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og skalli einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% við ákvörðun þess hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed og cisplatin.

Á meðal klínískt marktækra eituráhrifa sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatin og pemetrexed voru: hækkun á AST, hækkun á ALT, sýking, daufkyrmingafæð með hita, nýrnabilun, hiti, vessaburrð, tárubólga og minnkun á kreatíninhreinsun. Á meðal klínískt marktækra eituráhrifa sem voru tilkynnt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá cisplatin og pemetrexed voru: hækkun á GGT, brjóstverkur, hjartsláttartruflun og hreyfitaugakvilli. Klínískt marktæk eituráhrif með tilliti til kyns voru svipuð og hjá heildarúrtaki sjúklinga sem fengu pemetrexed og cisplatin.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem talið er að tengist hugsanlega rannsóknarlyfinu og tilkynnt var um hjá $> 5\%$ af 800 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá einlyfjameðferð með pemetrexed og 402 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá lyfleysu í rannsóknum á einlyfja viðhaldsmeðferð með pemetrexed (JMEN: N=663) og áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Allir sjúklingar höfðu verið greindir með NSCLS af stigi IIIB eða IV og höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platinúmsamböndum. Sjúklingar í báðum meðferðarörmum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni*	Aukaverkun**	Pemetrexed*** (N =800)		Lyfleysa*** (N =402)	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkun hemóglóbíns	18,0	4,5	5,2	0,5
	Algengar	Fækkun hvítkorna	5,8	1,9	0,7	0,2
		Fækkun daufkyrninga	8,4	4,4	0,2	0,0
Taugakerfi	Algengar	Skyntaugakvilli	7,4	0,6	5,0	0,2
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	17,3	0,8	4,0	0,2
		Lystarleysi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Algengar	Uppköst	8,4	0,3	1,5	0,0
		Slím bólga/ munnbólga	6,8	0,8	1,7	0,0
Lifur og gall	Algengar	Hækkað ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Hækkað AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Húð og undirhúð		Útbrot/ hreistrun				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	24,1	5,3	10,9	0,7
	Algengar	Verkur	7,6	0,9	4,5	0,0
		Bjúgur	5,6	0,0	1,5	0,0
Nýru og þvaghæri	Algengar	Nýru og þvaghæri****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skammstafanir: ALT = alanín-aminótransferasi; AST = aspartat-aminótransferasi; CTCAE = Sameiginleg skilgreiningarhugtök fyrir aukaverkanir; NCI = Bandaríska krabbameinsstofnunin (National Cancer Institute); SGOT = glútamín-oxalóasetat-transamínasi í sermi; SGPT = glútamín-pýróþrúgu-aminótransferasi í sermi.

* Skilgreining á tíðni: mjög algengar - $\geq 0\%$; algengar - $> 5\%$ og $< 10\%$. Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% til að ákvarða hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed.

** Vísað er í NCI CTCAE viðmiðin (útgáfa 3.0, NCI 2003) fyrir hvert eitrunarstig. Tíðni tilkynninga sem sýnd er hér að ofan er samkvæmt CTCAE, útgáfu 3.0.

*** Samþætt tafla yfir aukaverkanir sem sameinar niðurstöður úr JMEN viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=663) og PARAMOUNT áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=539) rannsóknunum.

**** Samsett hugtak sem nær yfir hækkuð kreatínigildi í sermi/blóði, minni gaukulsíunarhraða, nýrnabilun og aðra sjúkdóma í nýrum/þvag- og kynfærum.

Á meðal klínískt marktækra CTC eiturráhrifa á öllum stigum sem tilkynnt var um hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eru: daufkyrningafæð með hita, sýking, lækkun blóðflagna, niðurgangur, hægðatregða, hárlos/skalli, kláði, hiti (án daufkyrningafæðar), sjúkdómar á yfirborði auga (þar með talin tárubólga), aukin táraseyting, sundl og hreyfitaugakvilli.

Á meðal klínískt marktækra CTC eiturráhrifa sem tilkynnt var um hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eru: ofnæmisviðbrögð/ofnæmi, regnbogaroðasótt, ofanslegilshjartsláttartruflun og blóðsegarek til lungna.

Öryggi var metið hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pemetrexed (N=800). Tíðni aukaverkana var metin hjá sjúklingum sem fengu ≤ 6 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=519) og borin saman við sjúklinga sem fengu > 6 meðferðarlotur af pemetrexed (N=281). Greint var frá aukningu á aukaverkunum (á öllum stigum) við lengri útsetningu. Marktæk aukning á tíðni 3./4. stigs daufkyrningafæðar kom fram, sem mögulega tengist rannsóknarlyfinu, við lengri útsetningu fyrir pemetrexed (≤ 6 meðferðarlotur: 3,3%; > 6 meðferðarlotur: 6,4%; $p=0,046$). Ekki kom fram tölfræðilega marktækur munur á öðrum einstökum 3./4./5. stigs aukaverkunum við lengri útsetningu.

Sjaldgæf dæmi eru um alvarleg hjarta- og æða- og heilaeðameintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexed, þar á meðal hjartadrep, hjartaöng, heilablóðfall og skammvinna heilablóðþurrð, venjulega þegar lyfið var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem þessi tilvik komu fram hjá höfðu þegar áhættuþætti í hjarta og æðum.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá lifrabólgu, hugsanlega alvarlegri, í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð í sjaldgæfum tilvikum í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum hefur í sjaldgæfum tilfellum verið greint frá ristilbólgu (þar á meðal blæðingu í þörmum og endaparmi, stundum banvænni, gati á þörmum, drep í þörmum og botnristilsbólgu) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum hefur í sjaldgæfum tilfellum verið greint frá millivefslungnabólgu ásamt öndunarbilun, stundum banvænni, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bjúg hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá vélindabólgu/vélindabólgu af völdum geislunar í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum með pemetrexed hafa tilkynningar um sýklasótt, stundum banvæna, verið algengar.

Við lyfjagát eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed:

Algengt er að tilkynnt hafi verið um oflitun í húð (hyperpigmentation).

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bráðri nýrnabilun þegar pemetrexed er notað eitt sér eða með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnapiplum eftir markaðssetningu lyfsins en tíðnin er ekki þekkt.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá tilfellum geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með geislun, annaðhvort fyrir meðferð með pemetrexed, meðan á henni stóð eða eftir hana (sjá kafla 4.4).

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð (e. radiation recall) (sjá kafla 4.4).

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá útlægri blóðþurrð, sem stundum leiddi til drepis í útlimum.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá blóðrumyndandi sjúkdómum, þar á meðal Stevens-Johnsons heilkenni og drepri í húðþekju, sem í sumum tilvikum reyndust banvænir.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ónæmismiðluðu rauðalosblóðleysi hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed meðferð.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bráðaofnæmislosti.

Tilkynnt hefur verið um roðapotsbjúg (erythematous oedema), einkum á fótleggjum, en tíðni er ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um kvilla, bæði af völdum sýkinga og öðrum orsökum, í húð, undirhúð og/eða vef undir húð (t.d. bráða bólgu af völdum bakteria í húð eða undirhúð, sýndarhúðbeðsbólgu (pseudocellulitis) og húðbólgu), en tíðni er ekki þekkt.

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 glýcínamið-ribónúkleótíð-formýltransferasa (GARFT), sem eru fólatháð lykilensím fyrir nýmyndun týmidíns og púrín-núkleótíða. Pemetrexed flyst inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólatbera og fólatbindandi prótínkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna umbreytist pemetrexed á hraðvirkan og skilvirkan hátt í pólýglútamát-form fyrir tilstilli ensímsins fólýlpólýglútamát-syntasa. Pólýglútamát-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 lyfjaverkunar 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 eiturvirknina. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (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

lungnastarfsemissprófum. 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 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 versunar) 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 versunar (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, fyrstivalsmeðferð:

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 meinvörps (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 heildarlífun (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.

Lífun án versunar og hlutfall heildarsvörunar voru svipuð milli meðferðararma: miðgildi lífunar án versunar 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 lífun án versunar 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 heildarlífun sýndi klínískt mikilvægan mun á lífun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

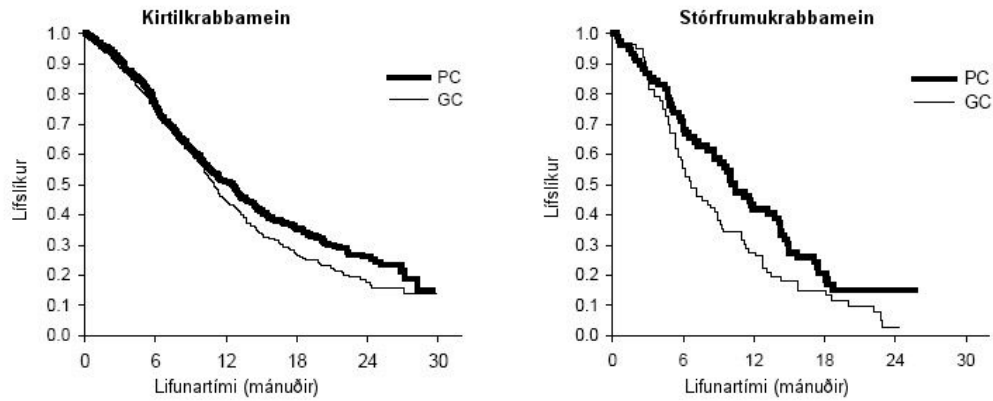
Verkun pemetrexeds + cisplatíns samanborið við gemcitabín + cisplatín sem fyrstavalsmeðferð fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

Þýði skv. meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlífunar 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
Flöguþekjufumur (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 heildarlífun 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 jární (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 smáfrumugerð (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 fyrstavalsmeðferðar (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.

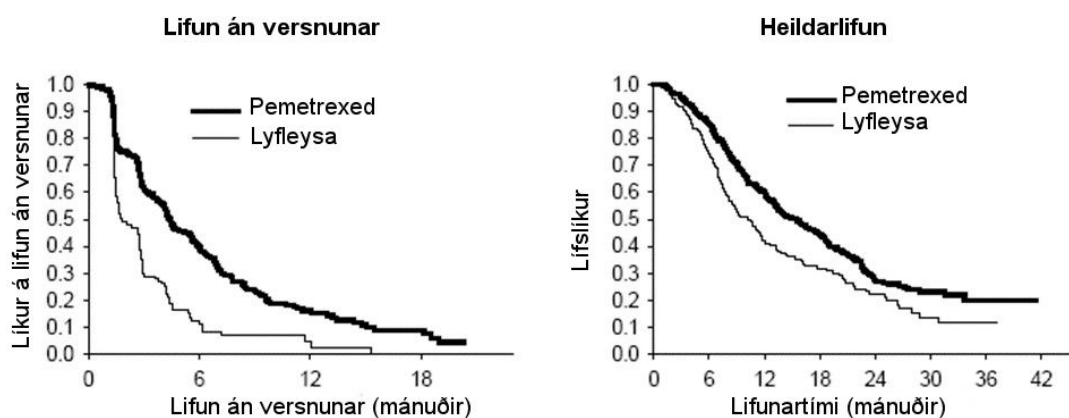
Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bættu lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n=581$, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). 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 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

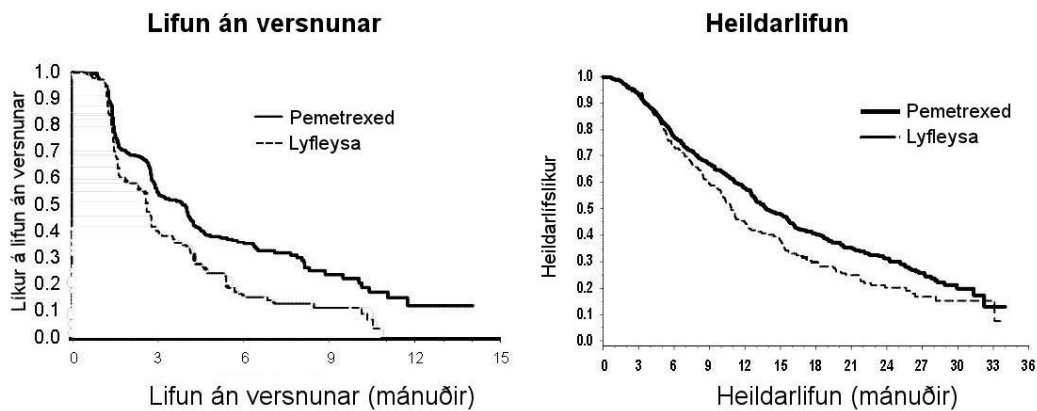
Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT) var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (BSC) (n=359) og hins vegar lyfleysu og BSC (n=180) hjá sjúklingum með 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%) ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar a.m.k. samtals 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætt lifun án versnunar 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 sjúkdómsversnunar. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, samkvæmt mælingum frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatíns sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð, var miðgildi lifunar án versnunar 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 árangursríkari 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 versnunar 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 pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf 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.

Lyfjahlvörf pemetrexeds haldast óbreytt yfir margar meðferðarlotur. Samhliða gjöf cisplatíns hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og gjöf B₁₂ vítamínuppbótar í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturverkun 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 eggjastokkafurum 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)
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

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. 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 vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C eða 15 til 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

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 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 hettuglasi 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 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 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

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemi-pentahýdrat).

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

Hvitt 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 fosfatasi (ALK), aspartat-aminótransferasi (AST eða SGOT) og alanín-aminótransferasi (ALT eða SGPT) skulu vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Ásætlanlegt er að alkalískur fosfatasi, 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 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 eitúráhrif á taugar er ráðlagð að 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 Eiturefnaviðmið 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.

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 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 lifrastarfsemi

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 liframeinvörp) eða $> 5,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur), ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

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

CIAMBRA skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu. 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 eiturvirkni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrir en heildarfjöldi daufkyrninga (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 nýrnvandamál, þ.m.t. vessapurrd eða að þeir voru þegar með háþrýsting eða sykursýki. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepi í

nýrnápiplum 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 nýrnápiplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnþvaghlaup (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 æxli 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 vessapurð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið ásamt cisplatíni. Því skal gefa sjúklingum næg ógleðistillandi 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 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 nýrnápipluseytingu 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 nýrnápiplur (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 bólgueyðandi gigtarlyfjum (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 mannalifur 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 INR-hlutfalli (International Normalised Ratio) 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

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

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed getur valdið þreytu. Því skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

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 aminosíttólasar, skall, þreyta, vessaþurrð, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Á meðal mjög sjaldgæfra tilvika eru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem voru tilkynntar hjá > 5% af 168 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatín og pemetrexed og 163 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatín eitt sér. Sjúklingar í báðum meðferðarörmunum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Áætluð tíðni: 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).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun*	Pemetrexed/cisplatín		Cisplatín	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun daufkyrninga/kyrninga	56,0	23,2	13,5	3,1
		Fækkun hvítkorna	53,0	14,9	16,6	0,6
		Lækkun hemóglóbíns	26,2	4,2	10,4	0,0
		Fækkun blóðflagna	23,2	5,4	8,6	0,0
Efnaskipti og næring	Algengar	Vessaþurrð	6,5	4,2	0,6	0,6
Taugakerfi	Mjög algengar	Skyntaugakvilli	10,1	0,0	9,8	0,6
	Algengar	Bragðtruflun	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Augu	Algengar	Tárubólga	5,4	0,0	0,6	0,0
Meltingarfæri	Mjög	Niðurgangur	16,7	3,6	8,0	0,0

	algengar	Uppköst	56,5	10,7	49,7	4,3
		Munnbólga/ kokbólga	23,2	3,0	6,1	0,0
		Ógleði	82,1	11,9	76,7	5,5
		Lystarleysi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Hægðatregða	11,9	0,6	7,4	0,6
	Algengar	Meltingartruflanir	5,4	0,6	0,6	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot	16,1	0,6	4,9	0,0
		Skalli	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Hækkað kreatínín	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minnkuð kreatínín-hreinsun**	16,1	0,6	17,8	1,8
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	47,6	10,1	42,3	9,2

*Notast er við eitúráhrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC), 2. útgáfu, fyrir hvert eitrunarstig nema hugtakið „minnkuð kreatínín-hreinsun“.

** Sem er dregið af hugtakinu „aðrir sjúkdómar í nýrum/þvag- og kynfærum“.

*** Samkvæmt eitrefnaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (útg. 2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og skalli einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% við ákvörðun þess hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaradili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed og cisplatín.

Klínískt marktæk CTC eitúráhrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars: nýrnabilun, sýking, sótthiti, daufkyrningafæð með hita, aukid AST, ALT og GGT, ofsakláði og brjóstverkur.

Klínískt marktæk CTC eitúráhrif sem voru tilkynnt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars hjartsláttartruflanir og hreyfitaugakvilli.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hafa verið tilkynntar hjá $> 5\%$ af 265 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eitt sér með fólínsýru og B₁₂ vítamínuppþót og 276 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá docetaxel eitt sér.

Allir sjúklingar voru greindir með staðbundið og langt gengið eða dreift lungnakrabbamein, sem var ekki af smáfrumgerð, og höfðu áður fengið lyfjameðferð.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun daufkyrninga/ kvrninga	10,9	5,3	45,3	40,2
		Fækkun hvítkorna	12,1	4,2	34,1	27,2
		Lækkun hemóglóbíns	19,2	4,2	22,1	4,3

	Algengar	Fækkun blóðflagn	8,3	1,9	1,1	0,4
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	12,8	0,4	24,3	2,5
		Uppköst	16,2	1,5	12,0	1,1
		Munnbólga/kokbólga	14,7	1,1	17,4	1,1
		Ógleði	30,9	2,6	16,7	1,8
	Lystarleysi	21,9	1,9	23,9	2,5	
	Algengar	Hægðatregða	5,7	0,0	4,0	0,0
Lifur og gall	Algengar	SGPT (ALT) hækkun	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) hækkun	6,8	1,1	0,7	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot/hreistrun	14,0	0,0	6,2	0,0
	Algengar	Kládi	6,8	0,4	1,8	0,0
		Skalli	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	34,0	5,3	35,9	5,4
	Algengar	Hiti	8,3	0,0	7,6	0,0

* Notast er við eituráhrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute CTC), 2. útgáfu, fyrir hvert eitrunarstig.

** Samkvæmt eiturefniviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar, CTC (v2,0; NCI 1998), á hárlaus einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% til að ákvarða hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed.

Klínískt marktæk CTC eituráhrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatín og pemetrexed voru meðal annars: sýking án daufkyrningafæðar, daufkyrningafæð með hita, ofnæmisviðbrögð/ofnæmi, hækkað kreatínín, hreyfitaugakvilli, skyntaugakvilli, regnbogaróðasótt og kviðverkur.

Klínískt marktæk CTC eituráhrif sem voru tilkynnt hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á pemetrexed voru meðal annars ofanslegilstakttruflanir.

Klínískt marktæk 3. og 4. stigs eituráhrif á niðurstöður rannsóknarstofumælinga voru svipuð milli sameinaðra 2. fasa niðurstaðna í þremur einlyfja pemetrexed rannsóknum (n = 164) og 3. fasa, einlyfja rannsókn, sem lýst er hér að ofan, með undantekningunum daufkyrningafæð (12,8% samanborið við 5,3%) og hækkun alanín-aminótransferasa (15,2% samanborið við 1,9%). Þessi munur skýrist líklega af mismun innan sjúklingahópsins þar sem 2. fasa rannsóknirnar náðu bæði til sjúklinga sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og sjúklinga með brjóstakrabbamein með lifrarmeinvörpum og/eða óeðlileg upphafsgildi í lifrarprófum sem höfðu fengið mikla lyfjameðferð.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem talið er að séu hugsanlega tengdar rannsóknarlyfinu og hafa verið tilkynntar hjá $> 5\%$ af 839 sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC), sem var slembiraðað til að fá cisplatín og pemetrexed, og 830 sjúklingum með NSCLC sem var slembiraðað til að fá cisplatín og gemcitabín. Allir sjúklingar fengu meðferðina sem veitt var í rannsókninni sem fyrstu meðferð við við staðbundnu, langt gengnu NSCLC eða NSCLC með meinvörpum, og sjúklingar í báðum meðferðarhópum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabín/ cisplatin (N = 830)	
			Öll eitrunar- stig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunar- stig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkun hemóglóbín	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Fækkun daufkyrninga /kyrninga	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Fækkun hvítkorna	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Fækkun blóðflagna	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Taugakerfi	Algengar	Skyntaugakvilli	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Bragðtruflun	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Uppköst	39,7	6,1	35,5	6,1
		Lystarleysi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Hægðatregða	21,0	0,8	19,5	0,4
		Munnbólga/ kobbólga	13,5	0,8	12,4	0,1
		Niðurgangur án ristilstóma	12,4	1,3	12,8	1,6
	Algengar	Meltingartruflanir/ brjóstsviði	5,2	0,1	5,9	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Skalli	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Algengar	Útbrot/hreistrun	6,6	0,1	8,0	0,5
Nýru og þvægfæri	Mjög algengar	Hækkað kreatínín	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	42,7	6,7	44,9	4,9

* P-gildi < 0,05 þegar pemetrexed/cisplatin er borið saman við gemcitabín/cisplatin og Fisher Exact-próf er notað.

** Notast er við eitruhrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC) (v2,0; NCI 1998) fyrir hvert eitrunarstig.

*** Samkvæmt eitruhrifaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (útg. 2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og skalli einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% við ákvörðun þess hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaradiili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed og cisplatin.

Á meðal klínískt marktækra eitruhrifa sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatin og pemetrexed voru: hækkun á AST, hækkun á ALT, sýking, daufkyrningafæð með hita, nýrnabilun, hiti, vessapurrd, tárubólga og minnkun á kreatínínhreinsun. Á meðal klínískt marktækra eitruhrifa sem voru tilkynnt hjá < 1% sjúklinga sem var slembiraðað til að fá cisplatin og pemetrexed voru: hækkun á GGT, brjóstverkur, hjartsláttartruflun og hreyfitaugakvilli.

Klínískt marktæk eituráhrif með tilliti til kyns voru svipuð og hjá heildarúrtaki sjúklinga sem fengu pemetrexed og cisplatin.

Taflan hér að neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem talið er að tengist hugsanlega rannsóknarlyfinu og tilkynnt var um hjá > 5% af 800 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá einlyfjameðferð með pemetrexed og 402 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá lyfleysu í rannsóknum á einlyfja viðhaldsmeðferð með pemetrexed (JMEN: N=663) og áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Allir sjúklingar höfðu verið greindir með NSCLS af stigi IIIB eða IV og höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á plátínamsamböndum. Sjúklingar í báðum meðferðarörmmum fengu fulla viðbót af fólínsýru og B₁₂ vítamíni.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni*	Aukaverkun**	Pemetrexed*** (N =800)		Lyfleysa*** (N =402)	
			Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3.-4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkun hemóglóbíns	18,0	4,5	5,2	0,5
	Algengar	Fækkun hvítkorna	5,8	1,9	0,7	0,2
		Fækkun daufkyrninga	8,4	4,4	0,2	0,0
Taugakerfi	Algengar	Skyntauga-kvilli	7,4	0,6	5,0	0,2
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	17,3	0,8	4,0	0,2
		Lystarleysi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Algengar	Uppköst	8,4	0,3	1,5	0,0
		Slímþólga/munnþólga	6,8	0,8	1,7	0,0
Lifur og gall	Algengar	Hækkað ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Hækkað AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Húð og undirhúð		Útbrot/hreistrun				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	24,1	5,3	10,9	0,7
	Algengar	Verkur	7,6	0,9	4,5	0,0
		Bjúgur	5,6	0,0	1,5	0,0
Nýru og þvagfæri	Algengar	Nýru og þvagfæri****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skammstafanir: ALT = alanín-aminótransferasi; AST = aspartat-aminótransferasi; CTCAE = Sameiginleg skilgreiningarhugtök fyrir aukaverkanir; NCI = Bandaríska krabbameinsstofnunin (National Cancer Institute); SGOT = glútamín-oxalóasetat-transamínasi í sermi; SGPT = glútamín-pýróþrúgu-aminótransferasi í sermi.

* Skilgreining á tíðni: mjög algengar - ≥ 10%; algengar - > 5% og < 10%. Í þessari töflu var notast við þröskuldsgildið 5% til að ákvarða hvort talin yrðu með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum við pemetrexed.

** Notast er við eituráhrifaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (e. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria eða CTC) (v2,0; NCI 2003) fyrir hvert eitrunarstig. Tíðni tilkynninga sem sýnd er hér að ofan er samkvæmt CTCAE, útgáfu 3.0.

*** Samþætt tafla yfir aukaverkanir sem sameinar niðurstöður úr JMEN viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=663) og PARAMOUNT áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=539) rannsóknunum.

**** Samsett hugtak sem nær yfir hækkuð kreatíníngildi í sermi/blóði, minni gaukulsúnarhraða, nýrnabilun og aðra sjúkdóma í nýrum/þvag- og kynfærum.

Á meðal klínískt marktækra CTC eituráhrifa á öllum stigum sem tilkynnt var um hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eru: daufkyrningafæð með hita, sýking, lækkun blóðflagna, niðurgangur, hægðatregða, hárlos/skalli, kláði, hiti (án daufkyrningafæðar), sjúkdómar á yfirborði auga (þar með talin tárubólga), aukin táraseyting, sundl og hreyfitaugakvilli.

Á meðal klínískt marktækra CTC eituráhrifa sem tilkynnt var um hjá $< 1\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eru: ofnæmisviðbrögð/ofnæmi, regnbogaroðasótt, ofanslegilshjartsláttartruflun og blóðsegarek til lungna.

Öryggi var metið hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pemetrexed (N=800). Tíðni aukaverkana var metin hjá sjúklingum sem fengu ≤ 6 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexed (N=519) og borin saman við sjúklinga sem fengu > 6 meðferðarlotur af pemetrexed (N=281). Greint var frá aukningu á aukaverkunum (á öllum stigum) við lengri útsetningu. Marktæk aukning á tíðni 3./4. stigs daufkyrningafæðar kom fram, sem mögulega tengist rannsóknarlyfinu, við lengri útsetningu fyrir pemetrexed (≤ 6 meðferðarlotur: 3,3%; > 6 meðferðarlotur: 6,4%; $p=0,046$). Ekki kom fram tölfraðilega marktækur munur á öðrum einstökum 3./4./5. stigs aukaverkunum við lengri útsetningu.

Sjaldgæf dæmi eru um alvarleg hjarta- og æða- og heilæðameintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexed, þar á meðal hjartadrep, hjartaöng, heilablóðfall og skammvinna heilablóðþurrð, venjulega þegar lyfið var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem þessi tilvik komu fram hjá höfðu þegar áhættuþætti í hjarta og æðum.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá lifrabólgu, hugsanlega alvarlegri, í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð í sjaldgæfum tilvikum í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum hefur í sjaldgæfum tilfellum verið greint frá ristilbólgu (þar á meðal blæðingu í þörmum og endaparmi, stundum banvænni, gati á þörmum, drep í þörmum og botnristilsbólgu) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum hefur í sjaldgæfum tilfellum verið greint frá millivefslungnabólgu ásamt öndunarbilun, stundum banvænni, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bjúg hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá vélindabólgu/vélindabólgu af völdum geislunar í klínískum rannsóknum með pemetrexed.

Í klínískum rannsóknum með pemetrexed hafa tilkynningar um sýklasótt, stundum banvæna, verið algengar.

Við lyfjagát eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed:

Algengt er að tilkynnt hafi verið um oflitun í húð (hyperpigmentation).

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bráðri nýrnabilun þegar pemetrexed er notað eitt sér eða með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá nýrnaþvaghlaupi og drep í nýrnaþíplum eftir markaðssetningu lyfsins en tíðnin er ekki þekkt.

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá tilfellum geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með geislun, annaðhvort fyrir meðferð með pemetrexed, meðan á henni stóð eða eftir hana (sjá kafla 4.4).

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð (e. radiation recall) (sjá kafla 4.4).

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá útlægri blóðþurrð, sem stundum leiddi til drepis í útlimum.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá blóðrumyndandi sjúkdómum, þar á meðal Stevens-Johnsons heilkenni og drepri í húðþekju, sem í sumum tilvikum reyndust banvænir.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ónæmismiðluðu rauðalosblóðleysi hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed meðferð.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá bráðaofnæmislosti.

Tilkynnt hefur verið um roðapotsbjúg (erythematous oedema), einkum á fótleggjum, en tíðni er ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um kvilla, bæði af völdum sýkinga og öðrum orsökum, í húð, undirhúð og/eða vef undir húð (t.d. bráða bólgu af völdum bakteria í húð eða undirhúð, sýndarhúðbeðsbólgu (pseudocellulitis) og húðbólgu), en tíðni er ekki þekkt.

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 fólatbera og fólatbindandi 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 lyfjaverkunar 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 eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðaðir og meðhöndlaðir). Undirhópsgreining var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppþót 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 visar 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 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 flöguþekjukurabbameinsvefjagerð (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 flöguþekjukurabbameinsvefjagerð (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 versunar) 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 versunar (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, fyrstivalsmeðferð:

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

versunar og hlutfall heildarsvörunar voru svipuð milli meðferðararma: miðgildi lifunar án versunar 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 versunar 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.

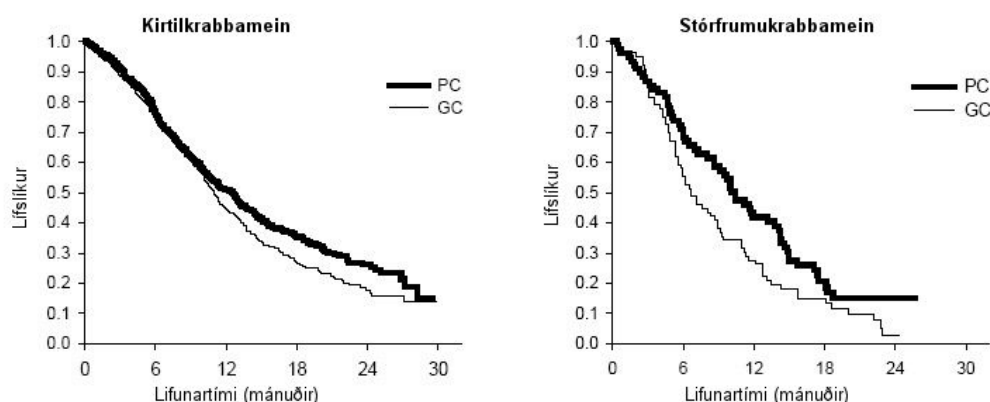
Verkun pemetrexeds + cisplatíns samanborið við gemcitabín + cisplatín sem fyrstavalsmeðferð fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – þýði skv. meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

Þýði skv. 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
Flöguþekjufumur (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 = heildarföldi sjúklunga.

^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/darbepoietini (10,4% samanborið við 18,1%, p>0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% samanborið við 6,1%, p=0,004) og járni (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 smáfrumugerð (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 fyrstavalsmeðferðar (upphafsmeðferðar). Sjúklingar fengu að miðgildi 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexed og 3,5 lotur af lyfleysu. Alls luku 213 sjúklingar (48,3%) \geq 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku \geq 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

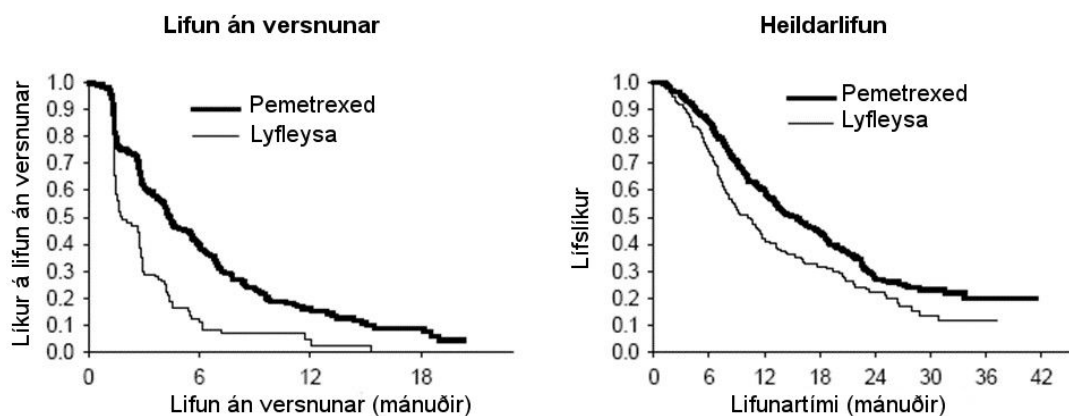
Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n=581, þýði metið af óháðum aðila; miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). 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 versnunar og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC annað en það sem er að mestu leyti af flöguþekjuvefjagerð:



PARAMOUNT

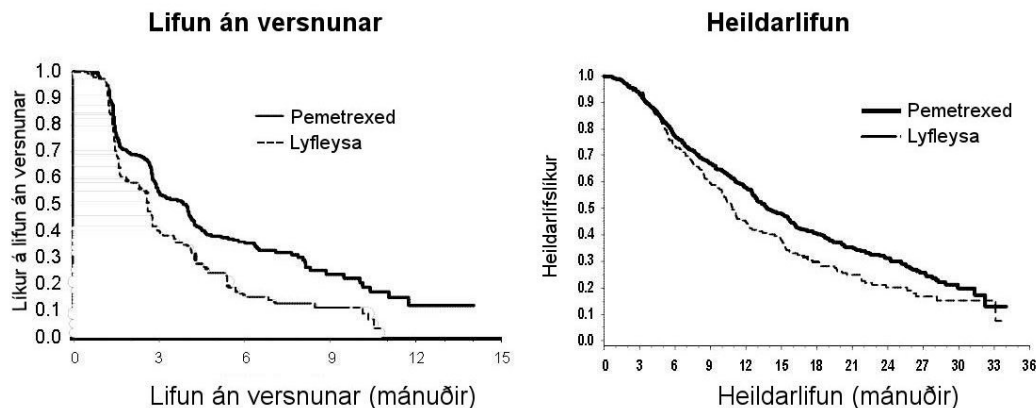
Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. fasa rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT) var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar annars vegar með pemetrexed ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (BSC) (n = 359) og hins vegar lyfleysu og BSC (n = 180) hjá sjúklingum 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%) ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar a.m.k. samtals 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi marktækt bætt lifun án versnunar 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 sjúkdómsversnunar. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, samkvæmt mælingum frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatíns sem fyrstavalsmeðferð/upphafsmeðferð, var miðgildi lifunar án versnunar 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 pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf 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. Lyfjahlvörf pemetrexeds haldast óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

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

Óopnað hettuglas

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 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 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
LOKASAMPYKKT**
- 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

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

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

3. HJÁLPAREFNI

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)

Einungis einnota.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
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: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

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

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

3. HJÁLPAREFNI

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)

Einungis einnota.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
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 þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

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

Notkun CIAMBRA hjá börnum og unglimum á ekki við.

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 milligrömm 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 eitúráhrifum 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 eitrunardrepos húðþekju).
- Ef þú finnur fyrir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða verður fól(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)

Fækkun hvítra blóðkorna

Lágur blóðrauði (blóðleysi)

Fækkun blóðflagna

Niðurgangur

Uppköst

Verkur, roði, bólga eða sár í munni

Ógleði

Lystarleysi

Þreyta

Húðútbrot

Hárlos

Hægðatregða

Tap á skynhrifum

Nýru: óeðlilegar niðurstöður blóðprófa

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

Ofnæmissvörun: húðútbrot/sviði eða náladofi

Sýking, þar með talin blóðsýking

Hiti

Vökvaskortur

Nýrnabilun

Erting í húð og kláði

Brjóstverkir

Vöðvamáttleysi

Tárubólga (bólgið auga)

Magakveisa

Kviðverkir

Breytingar á bragðskyni

Lifur: óeðlilegar niðurstöður blóðprófa

Táraseyting (rök augu)

Aukið litarefni í húð

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

Bráð nýrnabilun

Hraður hjartsláttur

Vart hefur orðið við bólgu í slímhúð vélindans við notkun CIAMBRA/í geislameðferð.

Ristilbólga (bólga í slímhúð ristils, sem getur fylgt blæðing í þörmum eða endaparmi)

Millivefslungnabólga (örvefsmýndun í lungnablöðrum)

Bjúgur (umframvökvi í líkamsvefjum, sem veldur þrota)

Sumir sjúklingar hafa fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða tímabundin blóðþurrðarköst á meðan þeir voru í meðferð með CIAMBRA, yfirleitt ásamt annarri krabbameinsmeðferð.

Blóðfrumnafæð – sambland af lágrri talningu hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Millivefslungnabólga af völdum geislunar (örvefsmýndun í lungnablöðrum sem tengd er geislameðferð) getur komið fyrir hjá sjúklingum sem eru einnig meðhöndlaðir með geislun fyrir meðferð með CIAMBRA, meðan á henni stendur eða eftir hana.

Tilkynnt hefur verið um verki, kulda og litabreytingu í útlimum.

Blóðtappar í lungnaæðum (blóðsegarek til lungna)

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

Húðútbrot sem líkjast alvarlegum sólbruna og geta komið fram eftir geislun (e. radiation recall) allt frá nokkrum dögum upp í nokkur ár frá því að geislunin á sér stað.

Blöðrumyndun í húð, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju

Ónæmismiðlað rauðalosblóðleysi (eyðing rauðra blóðkorna vegna mótefna)

Lifrabólga

Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Þroti í fótleggjum með verk og roða

Aukið þvagnmagn

Þorsti og aukin vatnsneysla

Blóðnatríumhækkun

Bólga í húð, einkum á fótleggjum, með þrota, verk og roða

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 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: Hvert hettuglas inniheldur 100 milligrömm af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

CIAMBRA 500 mg: Hvert hettuglas inniheldur 500 milligrömm 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 pakkingastærðir

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

Hver pakking 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 pakkingu 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 +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 þarf 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. Utanæðablæðingu skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og á við um önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir pemetrexed eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Við reglubundna skoðun á notkun pemetrexeds var lýst nokkrum tilvikum röskunar á litarefni í húð, með tíðni sem féll í flokk algengra aukaverkana. Í gögnum um frumlyfið fundust 141 tilvik röskunar á litarefni í húð, svo sem oflitun í húð (n=48) og röskun á litarefni sem ekki féll í aðra flokka (not elsewhere classified, NEC) (n=80), aðallega sem svartleitir blær eða aukið magn litarefnis, einnig var því lýst í nokkrum tilvikum að þessi áhrif gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt en komu fram á ný þegar hún var hafin aftur (positive de-challenge and re-challenge). Þetta er frekar stutt með gögnum úr klínískri rannsókn. Því liggja fyrir nægar vísbendingar sem benda til orsakasamhengis milli notkunar pemetrexeds og oflitunar í húð. Verið er að uppfæra kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til samræmis við þetta, auk breytinga á fylgiseðli sem af því leiðir.

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik sem lýsa húðbeðsbólgu, sýndarhúðbeðsbólgu, húðbólgu og bólgu í húð/undirhúð, en tíðni þessara kvilla er ekki þekkt. Í gögnum um frumlyfið fundust 91 tilvik húðbeðsbólgu, 42 tilvik húðbólgu, 13 tilvik bólgu í húð/undirhúð og 3 tilvik sýndarhúðbeðsbólgu. Því liggja fyrir nægar vísbendingar sem benda til orsakasamhengis milli notkunar pemetrexeds og kvilla, bæði af völdum sýkinga og öðrum orsökum, í húð, undirhúð og/eða vef undir húð, þ.m.t. bráða bólgu af völdum baktería í húð eða undirhúð, húðbeðsbólgu, sýndarhúðbeðsbólgu og húðbólgu. Verið er að uppfæra kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til samræmis við þetta, auk breytinga á fylgiseðli sem af því leiðir.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pemetrexed telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur pemetrexed sé hagstætt, að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.