

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CIAMBRA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Miltelius ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone pemetreksedo yra 25 mg/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra apytiksliai 11 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi, liofilizuoti milteliai.

Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8.

Paruošto tirpalo osmoliališkusumas yra 230–270 mosm/kg.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Piktybinė pleuros mezotelioma

CIAMBRA, derinant su cisplatina, skirtas neoperuotina piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta, gydyti.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

CIAMBRA, derinant su cisplatina, skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

CIAMBRA skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, palaikomajam gydymui – monoterapijai pacientams, kurių liga tuoj pat po chemoterapijos, kurios pagrindas buvo platinos preparatas, neprogresavo (žr. 5.1 skyrių).

CIAMBRA skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, antraeiliam gydymui – monoterapijai (žr. 5.1 skyrių).

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

CIAMBRA būtina gydyti tik gydytojui, turinčiam gydymo priešvėžine chemoterapija kvalifikaciją, prižiūrint.

Dozavimas

### CIAMBRA derinant su cisplatiną

Rekomenduojama CIAMBRA dozė – 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP). Ji infuzuojama į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną. Rekomenduojama cisplatinos dozė yra 75 mg/m<sup>2</sup> KPP. Ji pirmą kiekvieno 21 paros ciklo dieną infuzuojama į veną 2 valandas, praėjus maždaug 30 minučių po pemetreksedo infuzijos pabaigos. Prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos pacientui būtina skirti pakankamą gydymą nuo vėmimo ir tinkamą hidraciją (žr. ir cisplatinos Preparato charakteristikų santrauką).

### Monoterapija CIAMBRA

Nesmūliuotam plaučių vėžiui gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos, rekomenduojama CIAMBRA dozė yra 500 mg/m<sup>2</sup> KPP. Ji infuzuojama į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

### Premedikacija

Kad sumažėtų odos reakcijų sunkumas ir dažnis, parą prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir parą po infuzijos pacientui reikia skirti vartoti kortikosteroidų. Kortikosteroido dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, vartojamo per burną 2 kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksidu gydomiems pacientams taip pat reikia skirti papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių). Pacientai kasdien turi per burną vartoti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350–1000 mikrogramų). Mažiausiai 5 folio rūgšties dozės pacientas turi išgerti per septynias paskutines paras prieš pirmą pemetreksedo dozę ir vartojimą turi tęsti per visą gydymo kursą ir 21 parą po paskutinės pemetreksedo dozės infuzijos. Be to, pacientui reikia į raumenis suleisti vitamino B<sub>12</sub> (1000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, paskui – kartą kas trys gydymo ciklai. Vėliau vitamino B<sub>12</sub> galima leisti tą pačią dieną kaip pemetreksedą.

### Patikra

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kieki, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių (BKL) kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapijos ciklą reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus inkstų ir kepenų funkcijai įvertinti. Reikalaujama, kad prieš pradėdant bet kokį chemoterapijos ciklą, paciento absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) būtų  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų kiekis –  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>.

Kreatinino klirensas turi būti  $\geq 45$  ml/min.

Bendro bilirubino kiekis turi būti  $\leq 1,5$  karto didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST, arba GOAT) ir alaninaminotransferazės (ALT, arba GPAT) kiekiai turi būti  $\leq 3$  kartus didesni už viršutinę normos ribą.  $\leq 5$  kartus viršutinę normos ribą viršijantys šarminės fosfatazės AST ar ALT kiekiai yra priimtini tik tuo atveju, jeigu navikas yra apėmęs kepenis.

### Dozės keitimas

Prieš pradėdant kitą gydymo ciklą, reikia koreguoti dozę, atsižvelgiant į ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą mažiausią kraujo ląstelių kiekį arba stipriausią toksinį poveikį ne kraujui. Gydymą galima atidėti, kad pacientas turėtų pakankamai laiko atsigauti. Po atsigavimo pacientą reikia vėl gydyti, vadovaujantis 1, 2 ir 3 lentelėse pateiktais nurodymais, kurie tinka gydant vien CIAMBRA arba CIAMBRA ir cisplatinos deriniu.

<b>1 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui kraujui</b>	
Mažiausias ANK $< 500/\text{mm}^3$ ir mažiausias trombocitų kiekis $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų kiekis $< 50\,000/\text{mm}^3$ , nepaisant mažiausio ANK	75% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)

Mažiausias trombocitų kiekis < 50 000/mm <sup>3</sup> ir kraujavimas <sup>a</sup> , nepaisant mažiausio ANK	50% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)
---	---

<sup>a</sup> Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškė ≥ 3-ojo laipsnio toksinis poveikis ne kraujui (išskyrus toksinį poveikį nervų sistemai), gydymą CIAMBRA būtina užlaikyti tol, kol jis taps toks pat, koks buvo prieš infuziją, arba silpnesnis. Gydymą reikia atnaujinti, vadovaujantis 2-ojoje lentelėje pateiktais nurodymais.

<b>2 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui ne kraujui<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Bet koks 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, išskyrus mukozitą	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį būtina gydyti ligoninėje (nepaisant laipsnio) arba 3-ojo ar 4-ojo laipsnio viduriavimas	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
3-ojo ar 4-ojo laipsnio mukozitas	50% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Išskyrus toksinį poveikį nervų sistemai

Atsiradus neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama CIAMBRA ir cisplatinos dozės keisti taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Jeigu pasireiškia 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinis poveikis nervų sistemai, gydymą reikia nutraukti.

<b>3 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiu nervų sistemai</b>		
<b>BTK<sup>a</sup> laipsnis</b>	<b>CIAMBRA dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės
2	100% ankstesnės dozės	50% ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998)

Jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui atsiranda bet koks 3-ojo arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis kraujui arba ne kraujui, gydymą CIAMBRA reikia nutraukti, o pasireiškus 3-ojo arba 4-ojo laipsnio toksiniam poveikiui nervų sistemai, gydymą būtina nutraukti nedelsiant.

#### *Senyvi pacientai*

Kad 65 metų ar vyresniems pacientams nepageidaujamų reiškinių rizika būtų didesnė negu jaunesniems kaip 65 metų pacientams, klinikiniai tyrimai neatskleidė. Dozę mažinti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams, nebūtina.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikų populiacijos pacientų piktybinei pleuros mezoteliomai ar nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti CIAMBRA netinka.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (nustatyta pagal įprastinę Cockcroft'o ir Gault'o formulę arba glomerulų filtracijos greitį, išmatuotą Tc99m-DPTA klirensu serume metodu)*

Pemetreksedas daugiausia eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 45$  ml/min., dozė keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikėjo. Apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis negu 45 ml/min., gydymą pemetreksedu duomenų nepakanka, todėl jų pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Ryšio tarp AST (GOAT), ALT (GPAT) ar bendro bilirubino kiekių ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Vis dėlto specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kaip antai bilirubino kiekis  $> 1,5$  karto didesnis už viršutinę normos ribą ir (arba) aminoraznsferazės kiekis  $> 3$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą (kepenyse metastazių nėra) arba  $> 5$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą (kepenyse yra metastazių), neatlikta.

#### Vartojimo metodas

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant CIAMBRA nurodytos 6.6 skyriuje.

CIAMBRA reikia infuzuoti į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

CIAMBRA tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Derinimas su geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją, todėl gali pasireikšti neutropenija, trombocitopenija ir anemija (arba pancitopenija) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Gydymo metu pacientus reikia tikrinti dėl kaulų čiulpų funkcijos slopinimo. Pemetreksedo negalima infuzuoti tol, kol absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) netaps  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų kiekis –  $\geq 100\ 000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>. Dozės mažinimas kitiems gydymo ciklams yra paremtas ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytu mažiausiu ANK ir trombocitų kiekiu bei stipriausiu toksiniu poveikiu ne kraujui (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija folio rūgštimi ir vitaminu B<sub>12</sub>, toksinis poveikis buvo silpnesnis, o 3/4 laipsnio toksinio poveikio ne kraujui ir kraujui, pvz., neutropenijos, febrilios neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3/4 laipsnio neutropenija, dažnis buvo mažesnis. Taigi visiems pemetreksedu gydomiems pacientams reikia liepti vartoti folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>, kaip profilaktinę priemonę su gydymu susijusiam toksiniam poveikiui silpninti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems premedikacija kortikosteroidu nebuvo taikyta, buvo odos reakcijų atvejų. Premedikacija deksametazonu (arba lygiaverčiu preparatu) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis nei 45 ml/min., buvo tirtas nepakankamas skaičius. Taigi pacientų, kurių kreatinino klirensas  $< 45$  ml/min., pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.) sergantiems pacientams 2 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir 2 paras po infuzijos

negalima vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), pvz., ibuprofeno ar aspirino (> 1,3 g per parą) (žr. 4.5 skyrių).

Lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Gydant vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais, buvo sunkių inkstų sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejų. Dauguma pacientų, kuriems šis poveikis pasireiškė, turėjo inkstų sutrikimų pasireiškimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradėdant gydyti buvusią hipertenziją ar cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ertmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros eksudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai iširtas. II fazės tyrimų metu 31 pacientui, kuriam buvo solidinis navikas ir kurių trečios ertmės skystis buvo stabilus, pagal dozę sunormalinta pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas nesiskyrė nuo pacientų, kurių trečioje ertmėje skysčio sankaupos nebuvo. Taigi prieš pradėdant gydyti pemetreksedu, trečioje ertmėje susikaupusio skysčio drenavimas turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinas.

Dėl pemetreksedo ir cisplatinos derinio toksinio poveikio virškinimo traktui buvo sunkios dehidracijos atvejų. Taigi prieš tokį gydymą ir (arba) po jo pacientui reikia skirti pakankamą vėmimą slopinantį gydymą ir tinkamą hidraciją.

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu pasitaikė nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą ir smegenų kraujagyslių sutrikimus, paprastai pacientams, kurie buvo gydomi pemetreksedo ir kitų citotoksinių vaistinių preparatų deriniu. Dauguma pacientų, kuriems šių sutrikimų atsirado, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos funkcija dažnai būna susilpnėjusi, todėl jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetiškai kenksmingą poveikį. Lytiškai subrendusiems vyrams gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo patariama vaiko nepražinti. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba susilaikyti nuo lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali sukelti nepraeinantį nevaisingumą, vyrams prieš gydymą patariama kreiptis patarimo dėl spermų saugojimo.

Vaisingos moterys gydymo pemetreksedu metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu, gydymo metu arba po gydymo buvo gydyti radioaktyviaisiais spinduliais, pasitaikė radiacinio pneumonito atvejų. Šiems pacientams reikia skirti ypatingą dėmesį, o kitais jautrumą radioaktyviems spinduliams didinančiais vaistiniais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kurie prieš kelias savaites ar metus buvo gydyti radioterapija, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Pemetreksedas daugiausia eliminuojamas nepekitęs pro inkstus kanalėlių sekrecija, mažesnis kiekis eliminuojamas glomerulų filtracija. Kartu vartojami toksinį poveikį inkstams sukeliantys vaistiniai preparatai (pvz., aminoglikozidai, kilpoje veikiantys diuretikai, platinos junginiai, ciklosporinas) gali uždelsti pemetreksedo klirensą. Tokiu deriniu reikia gydyti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai tikrinti kreatinino klirensą.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie taip pat sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidas, penicilinas), galėtų galimai lemti pemetreksido klirenso uždelsimą. Šiuos vaistinius preparatus derinti su pemetreksedu reikia atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai tikrinti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas  $\geq 80$  ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo dozės (NVNU, pvz.,  $> 1600$  mg ibuprofeno per parą) bei didesnės aspirino dozės ( $\geq 1,3$  g per parą) gali mažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to dažninti pemetreksedo nepageidaujamų reiškinių pasireiškimą. Taigi pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas  $\geq 80$  ml/min.), didesnę NVNU ar aspirino dozę skirti vartoti kartu su pemetreksedu reikia atsargiai.

Pacientams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.), pemetreksedo kartu su didesne NVNU (pvz., ibuprofeno) ar aspirino doze negalima vartoti 2 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi duomenų apie galimą sąveiką su NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, pvz., piroksikamu ar rofekoksibu, nėra, pacientams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumą, jų vartojimas kartu su pemetreksedu turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir mažiausiai 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu NVNU kartu vartoti būtina, pacientą reikia atidžiai tikrinti dėl toksinio poveikio, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Kepenyse pemetreksedo metabolizuojama mažai. Tyrimų *in vitro*, atliktų su žmogaus kepenų mikrosomomis, rezultatai rodo, kad pemetreksedas vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ar CYP1A2 fermentai, metabolizmo kliniškai reikšmingai slopinti neturėtų.

#### Visiems citotoksiniams preparatams būdinga sąveika

Kadangi vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė trombozės rizika, jie dažnai gydomi antikoagulantais. Kadangi to paties asmens kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta ir kadangi galima antikoagulantų ir priešvėžinių chemoterapinių vaistinių preparatų sąveika, pacientą nusprendus gydyti antikoagulantais, būtina dažniau tikrinti Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

Draudžiami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, kadangi gresia mirtina generalizuota vakcinos sukeliama liga (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus geltonosios karštligės vakciną, kuria skiepyti draudžiama), kadangi kyla sisteminės, galimai mirtinos ligos rizika. Rizika yra didesnė asmenims, kurių imuninės sistemos funkcija jau yra susilpnėjusi dėl jų sergamos ligos. Reikia skiepyti inaktyvinta vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielitito) (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemetreksedu metu. Pemetreksedas gali sukelti genetiškai kenksmingą poveikį. Lytiškai subrendusiems vyrams patariama gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaiko nepradėti. Rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

### Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudos motinai ir rizikos vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

### Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Gydymo pemetreksedu metu žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Kadangi gydymas pemetreksedu gali sukelti nepraeinantį nevaisingumą, vyrams prieš gydymą patariama kreiptis patarimo dėl spermos saugojimo.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau buvo nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Taigi pacientus reikia perspėti, kad atsiradus šiam reiškiniui, nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias su pemetreksedu susijęs nepageidaujamas poveikis, nustatytas monoterapijos arba sudėtinio gydymo metu, yra kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, pasireiškęs anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškęs anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozytu ir stomatitu. Kitoks nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcinė liga (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stevens-Johnson'o sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikti nepageidaujamo poveikio, pasireiškusio > 5% iš 168 mezotelioma sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 163 mezotelioma sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien cisplatiną, dažnis ir sunkumas. Abiejose gydomose grupėse šie anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyti pacientai visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.



Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas/cisplatina		Cisplatina	
			(N = 68)		(N = 163)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neutrofilų/granulocitų kiekio sumažėjimas	56	23,2	13,5	3,1
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	53	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	26,2	4,2	10,4	0
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	23,2	5,4	8,6	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Sensorinė neuropatija	10,1	0	9,8	0,6
	Dažni	Skonio sutrikimas	7,7	0***	6,1	0***
Akių sutrikimai	Dažni	Konjunktyvitas	5,4	0	0,6	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Viduriavimas	16,7	3,6	8	0
		Vėmimas	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitas/faringitas	23,2	3	6,1	0
		Pykinimas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Vidurių užkietėjimas	11,9	0,6	7,4	0,6
	Dažni	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas	16,1	0,6	4,9	0
		Alopecija	11,3	0***	5,5	0***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinino klirenso sumažėjimas*	16,1	0,6	17,8	1,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui, išskyrus terminą “kreatinino klirenso sumažėjimas”

\*\* kuris kilo iš termino „kiti inkstų/urogenitaliniai”

\*\*\* Pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (v2.0; NCI 1998) tik skonio sutrikimą ir alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinų, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, yra inkstų nepakankamumas, infekcija, karščiavimas, febrili neutropenija, AST, ALT ir gama glutamiltransferazės kiekių padidėjimas, dilgėlinė bei krūtinės skausmas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, yra aritmija ir motorinė neuropatija.

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikti nepageidaujamo poveikio, pasireiškusio  $> 5\%$  iš 265 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien pemetreksedu, folio rūgštimi ir vitaminu B<sub>12</sub>, ir iš 276 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien docetakseliu. Visiems pacientams buvo nustatytas lokalus progresavęs arba metastazinis nesmulkiąstelinis plaučių vėžys ir visiems jiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas N = 265		Docetakselis N = 276	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neutrofilų/ granulocitų kiekio sumažėjimas	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	19,2	4,2	22,1	4,3
	Dažni	Trombocitų kiekio sumažėjimas	8,3	1,9	1,1	0,4
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Viduriavimas	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vėmimas	16,2	1,5	12	1,1
		Stomatitas/ faringitas	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pykinimas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Dažni	Vidurių užkietėjimas	5,7	0	4	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	ALT (GPAT) kiekio padidėjimas	7,9	1,9	1,4	0
		AST (GOAT) kiekio padidėjimas	6,8	1,1	0,7	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas/ deskvamacija	14	0	6,2	0
	Dažni	Niežulys	6,8	0,4	1,8	0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	34	5,3	35,9	5,4
	Dažni	Karščiavimas	8,3	0	7,6	0

\*Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui

\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998), tik alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinų, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, buvo infekcija be neutropenijos, febrili neutropenija, alerginė reakcija (jautrumo padidėjimas), kreatinino kiekio padidėjimas, motorinė neuropatija, sensorinė neuropatija, daugiaformė eritema ir pilvo skausmas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra supraventrikulinė aritmija.

Trijų II fazės vien pemetreksedo tyrimų ( $n = 164$ ) ir III fazės anksčiau aprašyto vien pemetreksedo tyrimo metu kliniškai reikšmingas 3-ojo ir 4-ojo laipsnių toksinis poveikis laboratorinių tyrimų duomenims buvo panašus, išskyrus neutropeniją (12,8%, palyginti su 5,3%) ir alaninaminotransferazės kiekio padidėjimą (15,2%, palyginti su 1,9%). Šiuos skirtumus tikriausiai lėmė pacientų populiacijos skirtumai, kadangi II fazės tyrimuose dalyvavo chemoterapiniais vaistiniais preparatais negydyti bei didelėmis jų dozėmis gydyti krūties vėžiu sergantys pacientai, kurių kepenyse buvo metastazių prieš pradėdant gydyti ir (arba) kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų duomenys buvo nukrypę nuo normos.

Žemiau esančioje lentelėje yra pateiktas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris pasireiškė  $> 5\%$  iš 839 NSLPV sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 830 NSPV sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir gemcitabino deriniu, dažnis ir sunkumas. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo taikomas pradinis lokalaus progresavusio arba metastazinio NSPV gydymas ir abiejų grupių tiriamieji visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksdas/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabinas/ cisplatina (N = 830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	33*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų/granulocitų kiekio sumažėjimas	29*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Sensorinė neuropatija	8,5*	0*	12,4*	0,6*
		Skonio sutrikimas	8,1	0***	8,9	0***
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas/faringitas	13,5	0,8	12,4	0,1
		Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6
	Dažni	Dispepsija/rėmuo	5,2	0,1	5,9	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažni	Išbėrimas/deskvamacija	6,6	0,1	8	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos	Labai dažni	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-reikšmė < 0,05 gydymo pemetreksedu/cisplatina, palyginti su gemcitabinu/cisplatina, naudojant Fisher ECIAMBRAact testą

\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998) kiekvieno laipsnio toksiškumu

\*\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998), tik skonio sutrikimą ir alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedo ir cisplatinos deriniu, buvo AST kiekio padidėjimas, ALT kiekio padidėjimas, infekcija, febrili neutropenija, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, dehidracija, konjunktyvitas ir kreatinino klirensa sumažėjimas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs < 1% pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra gama glutamiltransferazės kiekio padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

Nepriklausomai nuo lyties visiems pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams kliniškai reikšmingas toksinis poveikis buvo panašus.

Žemiau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: N = 663) ir tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: N = 539) metu pasireiškė > 5% iš 800 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamieji visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Organų sistemų klasė	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas*** (N = 800)		Placebas*** (N = 402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	18	4,5	5,2	0,5
	Dažni	Leukocitų kiekio sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų kiekio sumažėjimas	8,4	4,4	0,2	0
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas	17,3	0,8	4	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0
	Dažni	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	ALT (GPAT) kiekio padidėjimas	6,5	0,1	2,2	0
		AST (GOAT) kiekio padidėjimas	5,9	0	1,7	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas/deskvamacija	0,1	0,1	0,7	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažni	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0
		Edema	5,6	0	1,5	0
Inkstų ir šlapimotakų sutrikimai	Dažni	Inkstų sutrikimas****	7,6	0,9	1,7	0

Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; CTCAE – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai; NVI – Nacionalinis vėžio institutas; GOAT – glutamato-oksalacetato aminotransferazė; GPAT – glutamato-piruvato aminotransferazė

\* Dažnio apibūdinimas: labai dažni –  $\geq 10\%$ ; dažni – nuo  $> 5\%$  iki  $< 10\%$ . Pastebėti reiškiniai, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra priklausomi nuo pemetreksedo, tačiau kurie pasireiškė mažiau negu 5% pacientų, į lentelę neįrašyti

\*\* Žr. NVI CTCAE kriterijus (versija 3.0; NVI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal CTCAE versiją 3.0

\*\*\* Integruotoje nepageidaujamų reakcijų lentelėje pateikti bendri JMEN palaikomojo gydymo pemetreksedu (N = 663) ir PARAMOUNT tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (N = 539) tyrimų rezultatai

\*\*\*\* Sudėtinis pavadinimas apima kreatinino kiekio padidėjimą serume/kraujyje, glomerulų filtracijos greičio sumažėjimą, inkstų nepakankamumą bei kitokius inkstų/urogenitalinius sutrikimus.

Kliniškai reikšmingas bet kokio laipsnio toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, buvo febrili neutropenija, infekcija, trombocitų kiekio sumažėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, alopecija, niežulys/niežėjimas, karščiavimas (be neutropenijos), akies paviršiaus liga (įskaitant konjunktyvitą), ašarojimo sustiprėjimas, svaigulys ir motorinė neuropatija.

Kliniškai reikšmingas toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas), daugiaformė eritema, supraventrikulinė aritmija ir plaučių embolija.

Saugumas buvo vertintas pacientams, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu (N = 800). Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo apskaičiuotas pacientams, kuriems buvo taikyti  $\leq 6$  palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (N = 519), ir palygintas su dažniu pacientams, kuriems buvo taikyti  $> 6$  palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (N = 281). Ilgesnės ekspozicijos metu nustatytas didesnis nepageidaujamų reakcijų (visų laipsnių) dažnis. Ilgesnės pemetreksedo ekspozicijos metu nustatytas reikšmingas, galbūt nuo tiriamojo vaistinio preparato priklausomas 3/4 laipsnio neutropenijos dažnio padidėjimas (taikant  $\leq 6$  gydymo ciklus: 3,3%, taikant  $> 6$  gydymo ciklus: 6,4%,  $p = 0,046$ ). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp bet kokių kitokių 3/4/5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnio ilgesnės ekspozicijos metu nebuvo.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydomiems pemetreksedu, paprastai jo deriniu su kitu citotoksinu vaistiniu preparatu, nedažnai atvejais atsirado sunkių širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, cerebrovaskulinį priepuolį ir praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį. Dauguma pacientų, kuriems šių sutrikimų atsirado, širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių turėjo prieš pradėdant gydyti.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams retais atvejais pasireiškė galimai sunkus hepatitas.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė pancitopenija.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė kolitas (įskaitant kraujavimą iš žarnyno ir tiesiosios žarnos, kuris kartais buvo mirtinas, žarnų perforaciją, žarnų nekrozę ir tiflitą).

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė su kvėpavimo nepakankamumu susijęs intersticinis pneumonitas, kuris kartais buvo mirtinas.

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė edema.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė ezofagitas/radiacinis ezofagitas.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie toliau aprašytas nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias pemetreksedu gydomiems pacientams.

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

Gydant vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, nedažnai atvejais pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie necukrinį nefrogeninį diabetą ir inkstų kanalėlių nekrozę, kurių dažnis nežinomas.

Pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikyta radioterapija, nedažnai atvejais pasireiškė radiacinis pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta radioterapija, buvo retų odos reakcijos švitinimo vietoje atsinaujinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Buvo nedažnų periferinės išemijos, kuri kartais lėmė galūnių nekrozę, atvejų.

Retais atvejais pasireiškė pūslinis sutrikimas (įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę), kuris kartais buvo mirtinas.

Pacientams, gydomiems pemetreksedu, retais atvejais pasireiškė imuninės kilmės hemolizinė anemija.

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Buvo pranešta apie eritematozinį patinimą, daugiausiai apatinėse galūnėse, kurio dažnis nežinomas. Buvo pranešta apie infekcinius ir neinfekcinius dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimus (pvz., ūmų bakterinį dermohipodermitą, pseudoceliulitą, dermatitą), kurių dažnis nežinomas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi

#### **Lietuva**

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: [NepageidaujamaR@vvt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvt.lt)

Interneto svetainė: [www.vvt.lt](http://www.vvt.lt)

#### **4.9 Perdozavimas**

Pastebėti perdozavimo simptomai yra neutropenija, anemija, trombocitopenija, mukozitas, sensorinė neuropatija, ir išbėrimas. Tikėtinos perdozavimo komplikacijos yra kaulų čiulpu funkcijos slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, trombocitopenija ir anemija. Be to, galima infekcija, susijusi arba nesusijusi su karščiavimu, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad preparato perdozuota, pacientą reikia tikrinti, t. y. nustatyti kraujo ląstelių kieki, prireikus taikyti palaikomąjį gydymą. Gydant pemetreksedo perdozavimą, svarstytinas gydymas kalcio folinatu/folino rūgštimi.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

CIAMBRA (pemetreksedas) yra plataus poveikio priešvėžinis preparatas, antifolatas, suardantis nuo folatų priklausomus lemiamus medžiagų apykaitos procesus, būtinus ląstelės replikacijai.

Tyrimai *in vivo* parodė, kad pemetreksedas veikia kaip plataus poveikio antifolatas, slopindamas timidilato sintetazę (TS), dihidrofolato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie yra svarbiausi nuo folatų priklausomi fermentai timidino ir purino nukleotidų biosintezei *de novo*. Pemetreksedą į ląsteles gabena tiek redukuotoji folatų pernaša, tiek membranos baltymų, prijungiančių folatus, pernašos sistema. Ląstelėje fermentas folilpoliglutamato sintetazė pemetreksedą greitai verčia poliglutamato formomis. Poliglutamato formos lieka ląstelėse ir net stipriau slopina TS ir GARFT. Poliglutamacija yra nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis navikų ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poliglutamacijos metu susiformavusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas ląstelėse yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistinis preparatas veikia ilgiau.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai koduotas 3 fazės tyrimas EMPHACIS, kurio metu pemetreksedo ir cisplatinos derinio poveikis buvo lygintas su cisplatinos poveikiu piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija nebuvo taikyta, parodė, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų pacientų vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo kliniškai reikšmingai 2,8 mėnesio ilgesnė negu pacientų, gydytų vien cisplatina.

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, tyrimo metu pacientams buvo skirta papildomai vartoti mažas folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub> dozes. Pagrindinė šio tyrimo analizė apėmė visus pacientus, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti tiriamuoju preparatu (atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie per visą tiriamojo gydymo kursą papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub> (ištinis papildomas gydymas). Šios veiksmingumo analizės rezultatai yra pateikti žemiau esančioje lentelėje.

#### **Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su vien cisplatina, veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą**

Veiksmingumo parametrai	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	Pemetreksedas/ cisplatina (N = 226)	Cisplatina (N = 222)	Pemetreksedas/ cisplatina (N = 168)	Cisplatina (N = 163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	12,1 (10–14,4)	9,3 (7,8–10,7)	13,3 (11,4–14,9)	10 (8,4–11,9)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,02		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,7 (4,9–6,5)	3,9 (2,8–4,4)	6,1 (5,3–7)	3,9 (2,8–4,5)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (95% PI) (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)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	



Bendras atsako dažnis** (95% PI)	41,3% (34,8–48,1)	16,7% (12–22,2)	45,5% (37,8–53,4)	19,6% (13,8–26,6)
Fisher'o tikslioji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas

\* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių

\*\* Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyta grupė, atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai (N =225) bei ištaisai papildomai gydyti pacientai (N = 167)

Vertinant pagal Plaučių vėžio simptomų skalę, buvo nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydymosi grupės (212 pacientų), palyginti su vien cisplatiną gydoma grupe (218 pacientų), kliniškai reikšmingi simptomai (skausmas ir dusulys), susiję su piktybine pleuros mezotelioma, pagerėjo statistiškai reikšmingai. Be to, buvo nustatyti ir statistiškai reikšmingi plaučių funkcijos tyrimų duomenų skirtumai: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydymosi grupės pacientų plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinės grupės pacientų – laikui bėgant pablogėjo.

Apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu duomenų yra mažai.

Monoterapija pemetreksedo 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus doze buvo tirta 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kurie anksčiau chemoterapiniais vaistinėmis preparatais nebuvo gydyti. Bendras atsako dažnis buvo 14,1%.

#### Antraeilis NSLPV gydymas

Daugiacentris atsitiktinių imčių III fazės nekoduotas tyrimas, kurio metu buvo lygintas pemetreksedo ir docetakselio poveikis lokaliu progresavusiu arba metastaziniu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems pirma buvo taikyta chemoterapija, parodė, kad pemetreksedu gydytų pacientų išgyvenamumo trukmės mediana buvo 8,3 mėn. (ketinta gydyti populiacija [KGP], n =288), gydytų docetakseliu – 7,9 mėn. (KGP n =288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedas nebuvo įjungtas. NSLPV struktūros įtakos gydymo poveikiui bendram išgyvenamumui analizės duomenys parodė, kad kitokių negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių struktūros vėžį naudingiau yra gydyti pemetreksedu negu docetakseliu (n = 399, 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn., pritaikytas RS = 0,78, 95% PI: 0,61–1, p = 0,047) ir kad plokščiųjų ląstelių struktūros karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172, 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn., pritaikytas RS = 1,56, 95% PI: 1,08–2,26, p = 0,018). Skirtingos struktūros vėžio atveju kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumų nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontroliuojamo tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n =41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n =540), pemetreksedo veiksmingumo duomenys (bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo) yra panašūs.

#### **Pemetreksedo, palyginti su docetakseliu, veiksmingumas gydant NSLPV – KGP**

	<b>Pemetreksedas</b>	<b>Docetakselis</b>
<b>Išgyvenamumo trukmė (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana (m)	8,3	7,9
□ Medianos 95% PI	(7–9,4)	(6,3–9,2)
□ RS		0,99
□ RS 95% PI		(0,82–1,2)
□ Ne blogesnės kokybės p-reikšmė (RS)		0,226
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana		2,9
□ RS (95% PI)		2,9
<b>Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,3	2,1
□ RS (95% PI)		0,84 (0,71–0,997)

<b>Atsakas</b> (n: tinkami atsakui)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Atsako dažnis (%) (95% PI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
<input type="checkbox"/> Stabili liga (%)	45,8	46,4

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinta gydyti populiacija; n – visa imtis

#### Pirmaeilis NSLPV gydymas

Daugiacentris atsitiktinių imčių nekoduotas III fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos (PC) derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos (GC) deriniu, veiksmingumas chemoterapiniais vaistiniais preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliu progresavusiu arba metastaziniu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), parodė, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomi pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmajės vertinamosios baigties nustatymo ir kad jiems gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą, buvo panašus į gemcitabino ir cisplatinos derinio veiksmingumą (KGP n = 863) (pritaikytas RS: 0,94; 95% PI: 0,84–1,05). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOg buvo 0 arba 1.

Pagrindinė veiksmingumo analizė yra paremta KGP tyrimu. Svarbiausių veiksmingumo vertinamųjų baigčių jautrumo analizė buvo atlikta ir į protokolą įtrauktų pacientų (IPĖP). Veiksmingumo IPĖP analizės duomenys derinasi su KGP analizės duomenimis ir patvirtina, kad gydymo PC deriniu, palyginti su GC deriniu, kokybė nėra blogesnė.

Abiejų grupių pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) trukmė ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomų pacientų IBLP trukmės mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04, 95% PI: 0,94–1,15), bendras atsako dažnis buvo atitinkamai 30,6% (95% PI: 27,3–33,9) ir 28,2% (95% PI: 25–31,4). IBLP duomenis iš dalies patvirtino nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys parodė kliniškai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. žemiau esančią lentelę).

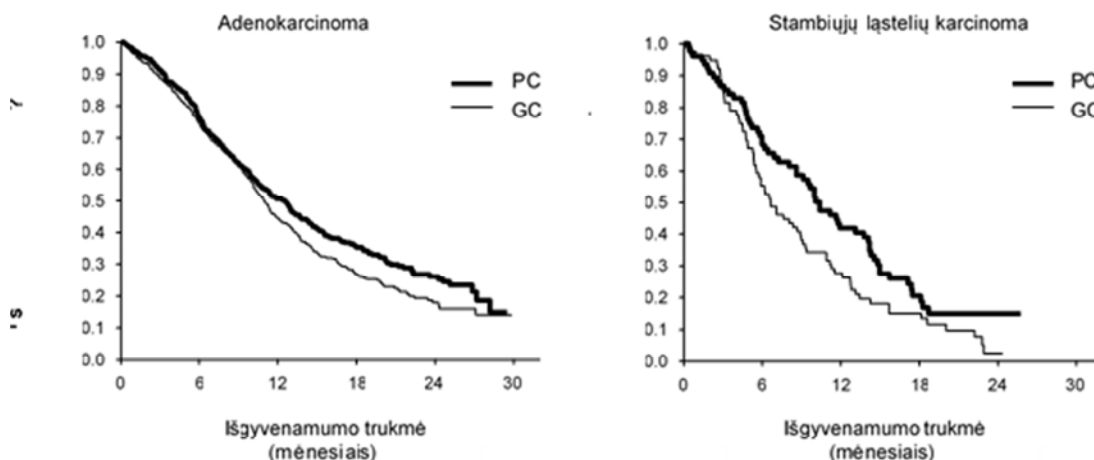
#### **Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmajės NSLPV gydymo metu – KGP ir pogrupiai pagal vėžio struktūrą**

KGP ir pogrupiai pagal vėžio struktūrą	Bendro išgyvenamumo mediana mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumo p reikšmė
	Pemetreksedas+cisplatina		Gemcitabinas+cisplatina			
KGP (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adenokarcinoma (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
Stambiųjų ląstelių (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Kitoks (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
Plokščiųjų ląstelių (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1–1,51)	0,05

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; KGP – ketinta gydyti populiacija; N – bendras tiriamųjų skaičius

<sup>a</sup> Statistiškai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visas RS pasikliautinis intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 (p < 0,001)

## Kaplan'o Meier'o bendro išgyvenamumo trukmės priklausomai nuo vėžio struktūros diagramos



Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo ir cisplatinos derinio saugumo skirtumų nenustatyta.

Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams rečiau reikėjo kraujo transfuzijų (16,4%, palyginti su 28,9%,  $p < 0,001$ ), raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų (16,1%, palyginti su 27,3%,  $p < 0,001$ ) ir trombocitų transfuzijų (1,8%, palyginti su 4,5%,  $p = 0,002$ ), be to, juos rečiau reikėjo gydyti eritropoetinu ar darbopoetinu (10,4%, palyginti su 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1%, palyginti su 6,1%,  $p = 0,004$ ) bei geležies preparatais (4,3%, palyginti su 7%,  $p = 0,021$ ).

### Palaikomasis NSLPV gydymas

#### *JMEN*

Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lygintas palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) ( $n = 441$ ) ir palaikomojo gydymo placebo kartu su BSC ( $n = 222$ ) veiksmingumas ir saugumas lokaliu progresavusiu (IIIB stadijos) arba metastaziniu (IV stadijos) nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems pacientams, kurių liga neprogresavo po 4 pirmaeilio dvigubo gydymo cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu ciklą. Pirmaeilis dvigubas gydymas, įjungiantis pemetreksedą, nebuvo netaikytas. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomasis gydymas buvo taikytas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo laiko po pirmaeilio gydymo (įvadinio) pabaigos. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai.  $\geq 6$  gydymo pemetreksedu ciklus iš viso baigė 213 pacientų (48,3%),  $\geq 10$  ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta ir tyrimo rezultatai parodė, kad pemetreksedu gydomos grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė pailgėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo vartojusia grupe ( $n = 581$ , nepriklausomai peržiūrėta populiacija; vidutiniškai 4 mėn. ir 2 mėn. atitinkamai) (RS: 0,6, 95% PI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo parengtus IBLP trukmės vertinimo rezultatus. Iš visos populiacijos ( $n = 663$ ) pemetreksedu gydytų pacientų bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 13,4 mėn., gydytų placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79, 95% PI: 0,65–0,95,  $p = 0,01192$ ).

Neprieštaraujant kitų pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu nustatytas nuo NSLPV struktūros priklausomas veiksmingumo skirtumas. Pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės ( $n = 430$ , nepriklausomai peržiūrėta populiacija),

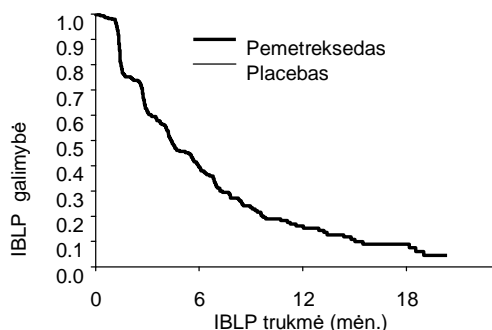
išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 4 mėn., gydant placebo –1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47, 95% PI: 0,37–0,6, p =0,00001). Pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės (n = 481), bendro išgyvenamumo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 15,5 mėn., gydant placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7, 95% PI: 0,56–0,88, p = 0,002). Įskaitant įvadinio gydymo fazę, pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, bendro išgyvenamumo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 18 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71, 95% PI: 0,56–0,88, p = 0,002).

Pacientų, sergančių NSLPV, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, IBLP ir bendro išgyvenamumo (BI) tyrimų rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

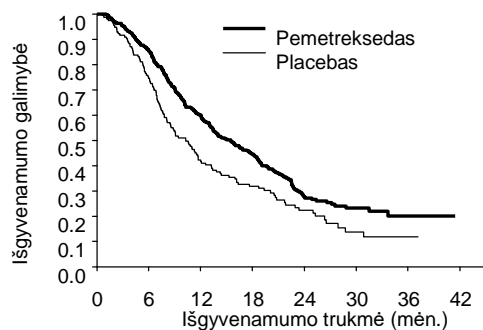
Kliniškai reikšmingų pemetreksedo saugumo pobūdžio skirtumų, priklausomų nuo vėžio struktūros, nenustatyta.

**JMEN: Pemetreksedu, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės ir bendro išgyvenamumo trukmės Kaplan'o Meier'o diagramos**

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)



Bendra išgyvenamumo trukmė



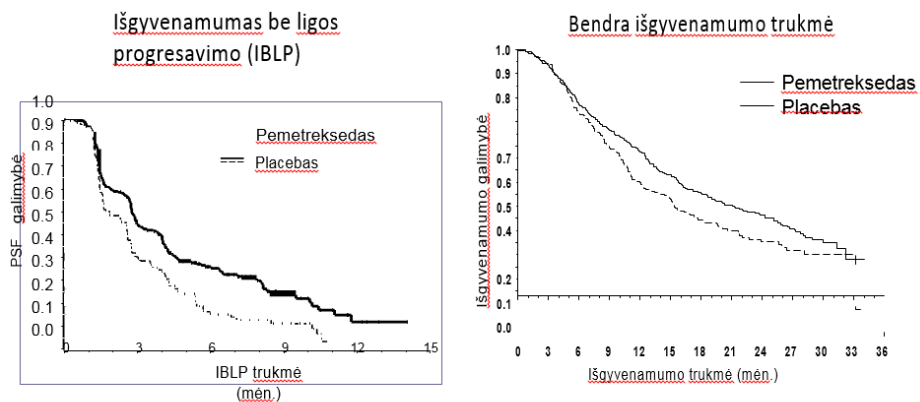
**PARAMOUNT**

Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (PARAMOUNT) metu buvo lygintas tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su BSC (n = 359 ir tęstinio palaikomojo gydymo placebo kartu su BSC (n =180) veiksmingumas ir saugumas lokaliu progresavusiu (III stadijos) arba metastaziniu (IV stadijos) NSLPV, tačiau kitokios struktūros negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių, sergantiems pacientams, kurių liga neprogresavo po 4 pirmaeilio dvigubo gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu ciklą. Iš 939 pacientų, kuriems buvo taikytas indukcinis gydymas pemetreksedo ir cisplatinos deriniu, 539 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti palaikomajam gydymui pemetreksedu arba placebo. Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų 44,9% buvo pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas ir 51,9% liga buvo tapusi stabili indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu metu. Atsitiktinių imčių būdu palaikomajam gydymui atrinktų pacientų pajėgumas pagal ECOG turėjo būti 0 arba 1. Laikotarpio nuo indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu pradžios iki palaikomojo gydymo pradžios trukmės mediana buvo 2,96 mėn. tiek pemetreksedu, tiek placebo gydomoje grupėje. Atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams palaikomas gydymas buvo taikytas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes laiko po pirmaeilio (indukcinio) gydymo pabaigos. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu arba 4 palaikomojo gydymo placebo ciklai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė ≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka mažiausiai 10 gydymo pemetreksedu ciklų.

Tyrimo metu pirmą kartą vertinama baigtis buvo nustatyta ir tyrimas parodė statistiškai reikšmingą IBLP pagerėjimą pemetreksedu gydomoje grupėje, palyginti su placebo gydoma grupe (n = 472, nepriklausomai peržiūrėta populiacija, mediana 3,9 mėn. ir 2,6 mėn. atitinkamai) (rizikos santykis: 0,64, 95% PI: 0,51–0,81, p = 0,00002). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo nustatytus IBLP duomenis. Pradedant vertinti nuo pirmojo gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu pradžios, tyrėjo nustatyta atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų IBLP trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 6,9 mėn., gydant placebo –5,6 mėn. (rizikos santykis: 0,59, 95% PI: 0,47–0,74).

Atsižvelgiant į bendro išgyvenamumo trukmę, po indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu (4 gydymo ciklai) gydymas pemetreksedu buvo statistiškai pranašesnis už gydymą placebo (mediana: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78, 95% PI: 0,64–0,96, p = 0,0195). Šios galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės pacientų buvo gyvi arba tolesniam stebėjimui prarasti 28,7%, iš placebo vartojusių grupės –21,7%. Santykinis gydymo pemetreksedu poveikis iš esmės buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į indukcinį gydymą, ECOG pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, vėžio struktūrą ir pacientų amžių) ir panašus į nustatytą nepritaikytų BI ir IBLP analizėmis. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir dvejus metus dažnis buvo atitinkamai 58% ir 32%, placebo gydomų pacientų – atitinkamai 45% ir 21%. Nuo pirmojo indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu pradžios pemetreksedu gydomų pacientų bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., gydant placebo – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78, 95% PI: 0,64–0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedu gydytos grupės buvo 64,3%, iš placebo gydytos grupės –71,7%.

**PARAMOUNT. Pacientų, sergančių kitokios negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių struktūros NSLPV, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės ir bendro išgyvenamumo trukmės tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu, palyginti su placebo, metu Kaplan'o Meier' o diagramos (vertinta nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes laiko)**



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) metu palaikomojo gydymo pemetreksedu saugumo pobūdis buvo panašus.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pemetreksedo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (žr. 4.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Pemetreksedo farmakokinetinės savybės, pavartojus vien jo, buvo nustatinėtos 426 pacientų, sergančių įvairiais solidiniais navikais, organizme. Tiriamiesiems per 10 minučių į veną buvo infuzuota 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo dozė. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyros, buvo 9 l/m<sup>2</sup>. Tyrimai *in vitro* rodo, kad maždaug 81% pemetreksedo prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas prisijungimo pastebimai neveikia. Kepenyse pemetreksedo metabolizuojama mažai. Pemetreksedas daugiausia išskiriamas su šlapimu, per pirmas 24 valandas po pavartojimo 70–90% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedą aktyviai sekretuoja OAT3 (organinių anijonų nešiklis). Pacientų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.), organizme bendras sisteminis pemetreksedo klirensas yra 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje – 3,5 val. Klirenso kintamumas atskirų pacientų organizme yra vidutinis, t. y. 19,3%. Bendra sisteminė pemetreksedo ekspozicija (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozei. Dauginių gydymo ciklų metu pemetreksedo farmakokinetika yra pastovi.

Kartu vartojama cisplatina farmakokinetinėms pemetreksedo savybėms įtakos nedaro. Per burną vartojama folio rūgštis ir į raumenis leidžiami vitamino B<sub>12</sub> preparatai pemetreksedo farmakokinetikos neveikia.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingoms pelėms pemetreksedo vartojimas lėmė jų vaisiaus gyvybingumo sumažėjimą, kūno svorio sumažėjimą, nevaisingumą kai kurių skeleto dalių sukaulėjimą ir vilko gomurį.

Pelių patinams pemetreksedo vartojimas lėmė toksinį poveikį reprodukcijai: sumažėjo vaisingumas, pasireiškė sėklidžių atrofija. Tyrimų metu šunų skalikų, kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo leista iš karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tai rodo, kad pemetreksedas gali sutrikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

Chromosomų aberacijos tyrimų *in vitro* su kininių žiurkėnų kiaušidžių ląstelėmis ar Ames tyrimo metu mutageninio poveikio pemetreksedas nesukėlė. Pelių mikrobranduolių tyrimų *in vitro* metu pemetreksedas darė klastogeninį poveikį.

Ar pemetreksedas gali sukelti kancerogeninį poveikį, tyrimais nenustatinėta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH korekcijai)  
Natrio hidroksidas (pH korekcijai)

### 6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas fiziškai nedera su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai  
2 metai

Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Įrodyta, kad infuzinio pemetreksedo tirpalo, laikomo 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 valandas. Ištirpintą preparatą reikia nedelsiant naudoti infuziniam tirpalui ruošti. Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau nei 24 valandas 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje laikyti negalima.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

##### Neatidaryti flakonai

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos yra nurodytos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stikliniai flakonai su chlorbutilo gumos kamščiu ir hermetišku aliumininu užsandarinimu su nuplėšiamuoju dangteliu. Flakonai yra įpakuoti į plastikinį apvalkalą. Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

1. Intraveninei infuzijai pemetreksedą reikia tirpinti ir skiesti aseptinėmis sąlygomis.
2. Reikia apskaičiuoti CIAMBRA dozę ir reikiamą flakonų kiekį. Kiekviename flakone yra pemetreksedo perviršis, kad būtų galima paimti nurodytą kiekį.
3. 100 mg flakonų turinį reikia tirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Taip tirpinant gaunamas tirpalas, kuriame pemetreksedo yra 25 mg/ml. Kiekvieną flakoną reikia švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Spalva preparato kokybei įtakos neturi. Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8. Tirpalą būtina praskiesti.
4. Reikiamą paruošto pemetreksedo tirpalo kiekį reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Praskiestą tirpalą į veną reikia infuzuoti 10 minučių.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliiolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.
7. Paruoštas pemetreksedo tirpalas tinka vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**Atsarumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.** Kaip ir kitų galimai toksiškų priešvėžinių preparatų atveju, infuzinį pemetreksedo tirpalą reikia ruošti ir infuzuoti atsargiai. Rekomenduojama muvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją tuoj pat būtina kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia gerai nuplauti vandeniu. Pemetreksedas pūslių nesukelia. Pemetreksedo ekstravazacijos atveju specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas sunkiais nevertino. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1055/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gruodžio 2 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CIAMBRA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Miltelius ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename flakone pemetreksedo yra 25 mg/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra apytiksliai 54 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi, liofilizuoti milteliai.

Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8.

Paruošto tirpalo osmoliališkusumas yra 230–270 mosm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Piktybinė pleuros mezotelioma

CIAMBRA, derinant su cisplatina, skirtas neoperuotina piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kuriems chemoterapija dar nebuvo taikyta, gydyti.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

CIAMBRA, derinant su cisplatina, skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

CIAMBRA skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, palaikomajam gydymui – monoterapijai pacientams, kurių liga tuoj pat po chemoterapijos, kurios pagrindas buvo platinos preparatas, neprogresavo (žr. 5.1 skyrių).

CIAMBRA skirtas lokalaus progresavusio arba metastazinio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, tačiau ne tokio, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, antraeiliam gydymui – monoterapijai (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CIAMBRA būtina gydyti tik gydytojui, turinčiam gydymo priešvėžine chemoterapija kvalifikaciją, prižiūrint.

Dozavimas

### CIAMBRA derinant su cisplatiną

Rekomenduojama CIAMBRA dozė – 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP). Ji infuzuojama į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną. Rekomenduojama cisplatinos dozė yra 75 mg/m<sup>2</sup> KPP. Ji pirmą kiekvieno 21 paros ciklo dieną infuzuojama į veną 2 valandas, praėjus maždaug 30 minučių po pemetreksedo infuzijos pabaigos. Prieš cisplatinos infuziją ir (arba) po jos pacientui būtina skirti pakankamą gydymą nuo vėmimo ir tinkamą hidraciją (žr. ir cisplatinos Preparato charakteristikų santrauką).

### Monoterapija CIAMBRA

Nesmūliašteliam plaučių vėžiui gydyti po anksčiau taikytos chemoterapijos, rekomenduojama CIAMBRA dozė yra 500 mg/m<sup>2</sup> KPP. Ji infuzuojama į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

### Premedikacija

Kad sumažėtų odos reakcijų sunkumas ir dažnis, parą prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir parą po infuzijos pacientui reikia skirti vartoti kortikosteroidų. Kortikosteroido dozė turi prilygti 4 mg deksametazono, vartojamo per burną 2 kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, pemetreksidu gydomiems pacientams taip pat reikia skirti papildomai vartoti vitaminų (žr. 4.4 skyrių). Pacientai kasdien turi per burną vartoti folio rūgšties arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350–1000 mikrogramų). Mažiausiai 5 folio rūgšties dozės pacientas turi išgerti per septynias paskutines paras prieš pirmą pemetreksedo dozę ir vartojimą turi tęsti per visą gydymo kursą ir 21 parą po paskutinės pemetreksedo dozės infuzijos. Be to, pacientui reikia į raumenis suleisti vitamino B<sub>12</sub> (1000 mikrogramų) paskutinę savaitę prieš pirmą pemetreksedo dozę, paskui – kartą kas trys gydymo ciklai. Vėliau vitamino B<sub>12</sub> galima leisti tą pačią dieną kaip pemetreksedą.

### Patikra

Prieš kiekvieną pemetreksedo dozę pacientui reikia nustatyti visų kraujo ląstelių kieki, įskaitant diferencijuotą baltųjų kraujo ląstelių (BKL) kiekį ir trombocitų kiekį. Prieš kiekvieną chemoterapijos ciklą reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus inkstų ir kepenų funkcijai įvertinti. Reikalaujama, kad prieš pradėdant bet kokį chemoterapijos ciklą, paciento absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) būtų  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų kiekis –  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>.

Kreatinino klirensas turi būti  $\geq 45$  ml/min.

Bendro bilirubino kiekis turi būti  $\leq 1,5$  karto didesnis už viršutinę normos ribą. Šarminės fosfatazės (ŠF), aspartataminotransferazės (AST, arba GOAT) ir alaninaminotransferazės (ALT, arba GPAT) kiekiai turi būti  $\leq 3$  kartus didesni už viršutinę normos ribą.  $\leq 5$  kartus viršutinę normos ribą viršijantys šarminės fosfatazės AST ar ALT kiekiai yra priimtini tik tuo atveju, jeigu navikas yra apėmęs kepenis.

### Dozės keitimas

Prieš pradėdant kitą gydymo ciklą, reikia koreguoti dozę, atsižvelgiant į ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytą mažiausią kraujo ląstelių kiekį arba stipriausią toksinį poveikį ne kraujui. Gydymą galima atidėti, kad pacientas turėtų pakankamai laiko atsigauti. Po atsigavimo pacientą reikia vėl gydyti, vadovaujantis 1, 2 ir 3 lentelėse pateiktais nurodymais, kurie tinka gydant vien CIAMBRA arba CIAMBRA ir cisplatinos deriniu.

<b>1 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui kraujui</b>	
Mažiausias ANK $< 500/\text{mm}^3$ ir mažiausias trombocitų kiekis $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)
Mažiausias trombocitų kiekis $< 50\,000/\text{mm}^3$ , nepaisant mažiausio ANK	75% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)

Mažiausias trombocitų kiekis < 50 000/mm <sup>3</sup> ir kraujavimas <sup>a</sup> , nepaisant mažiausio ANK	50% ankstesnės dozės (tiek CIAMBRA, tiek cisplatinos)
--	--

<sup>a</sup> Šis kriterijus atitinka Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998) apibrėžimą ≥ BTK 2-ojo laipsnio kraujavimas

Jeigu pasireiškė ≥ 3-ojo laipsnio toksinis poveikis ne kraujui (išskyrus toksinį poveikį nervų sistemai), gydymą CIAMBRA būtina užlaikyti tol, kol jis taps toks pat, koks buvo prieš infuziją, arba silpnesnis. Gydymą reikia atnaujinti, vadovaujantis 2-ojoje lentelėje pateiktais nurodymais.

<b>2 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui ne kraujui<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Bet koks 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, išskyrus mukozitą	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
Bet koks viduriavimas, kurį būtina gydyti ligoninėje (nepaisant laipsnio) arba 3-ojo ar 4-ojo laipsnio viduriavimas	75% ankstesnės dozės	75% ankstesnės dozės
3-ojo ar 4-ojo laipsnio mukozitas	50% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Išskyrus toksinį poveikį nervų sistemai

Atsiradus neurotoksinių reiškinių, rekomenduojama CIAMBRA ir cisplatinos dozės keisti taip, kaip nurodyta 3-ojoje lentelėje. Jeigu pasireiškia 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinis poveikis nervų sistemai, gydymą reikia nutraukti.

<b>3 lentelė. CIAMBRA (monoterapijos ar sudėtinio gydymo metu) ir cisplatinos dozių keitimas pasireiškus toksiniam poveikiu nervų sistemai</b>		
<b>BTK<sup>a</sup> laipsnis</b>	<b>CIAMBRA dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Cisplatinos dozė (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100% ankstesnės dozės	100% ankstesnės dozės
2	100% ankstesnės dozės	50% ankstesnės dozės

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (BTK) (CTC v 2.0; NCI 1998)

Jeigu po dviejų dozės mažinimų pacientui atsiranda bet koks 3-ojo arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis kraujui arba ne kraujui, gydymą CIAMBRA reikia nutraukti, o pasireiškus 3-ojo arba 4-ojo laipsnio toksiniam poveikiui nervų sistemai, gydymą būtina nutraukti nedelsiant.

#### *Senyvi pacientai*

Kad 65 metų ar vyresniems pacientams nepageidaujamų reiškinių rizika būtų didesnė negu jaunesniems kaip 65 metų pacientams, klinikiniai tyrimai neatskleidė. Dozę mažinti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams, nebūtina.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikų populiacijos pacientų piktybinei pleuros mezoteliomai ar nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti CIAMBRA netinka.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (nustatyta pagal įprastinę Cockcroft'o ir Gault'o formulę arba glomerulų filtracijos greitį, išmatuotą Tc99m-DPTA klirensu serume metodu)*

Pemetreksedas daugiausia eliminuojamas nepakitęs pro inkstus. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 45$  ml/min., dozė keisti kitaip, nei rekomenduojama visiems pacientams, nereikėjo. Apie pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis negu 45 ml/min., gydymą pemetreksedu duomenų nepakanka, todėl jų pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Ryšio tarp AST (GOAT), ALT (GPAT) ar bendro bilirubino kiekių ir pemetreksedo farmakokinetikos nenustatyta. Vis dėlto specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kaip antai bilirubino kiekis  $> 1,5$  karto didesnis už viršutinę normos ribą ir (arba) aminoraznsferazės kiekis  $> 3$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą (kepenyse metastazių nėra) arba  $> 5$  kartus didesnis už viršutinę normos ribą (kepenyse yra metastazių), neatlikta.

#### Vartojimo metodas

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant CIAMBRA nurodytos 6.6 skyriuje.

CIAMBRA reikia infuzuoti į veną 10 minučių pirmą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną.

CIAMBRA tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Derinimas su geltonosios karštligės vakcina (žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pemetreksedas gali slopinti kaulų čiulpų funkciją, todėl gali pasireikšti neutropenija, trombocitopenija ir anemija (arba pancitopenija) (žr. 4.8 skyrių). Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas paprastai yra dozę ribojantis toksinis poveikis. Gydymo metu pacientus reikia tikrinti dėl kaulų čiulpų funkcijos slopinimo. Pemetreksedo negalima infuzuoti tol, kol absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) netaps  $\geq 1500$  ląstelių/mm<sup>3</sup>, trombocitų kiekis –  $\geq 100\,000$  ląstelių/mm<sup>3</sup>. Dozės mažinimas kitiems gydymo ciklams yra paremtas ankstesnio gydymo ciklo metu nustatytu mažiausiu ANK ir trombocitų kiekiu bei stipriausiu toksiniu poveikiu ne kraujui (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija folio rūgštimi ir vitaminu B<sub>12</sub>, toksinis poveikis buvo silpnesnis, o 3/4 laipsnio toksinio poveikio ne kraujui ir kraujui, pvz., neutropenijos, febrilios neutropenijos bei infekcinės ligos, susijusios su 3/4 laipsnio neutropenija, dažnis buvo mažesnis. Taigi visiems pemetreksedu gydomiems pacientams reikia liepti vartoti folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>, kaip profilaktinę priemonę su gydymu susijusiam toksiniam poveikiui silpninti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems premedikacija kortikosteroidu nebuvo taikyta, buvo odos reakcijų atvejų. Premedikacija deksametazonu (arba lygiaverčiu preparatu) gali sumažinti odos reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių kreatinino klirensas mažesnis nei 45 ml/min., buvo tirtas nepakankamas skaičius. Taigi pacientų, kurių kreatinino klirensas  $< 45$  ml/min., pemetreksedu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.) sergantiems pacientams 2 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir 2 paras po infuzijos

negalima vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), pvz., ibuprofeno ar aspirino (> 1,3 g per parą) (žr. 4.5 skyrių).

Lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, numatytiems gydyti pemetreksedu, NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas, vartojimas turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir bent 2 paras po infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Gydant vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais, buvo sunkių inkstų sutrikimų, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, atvejų. Dauguma pacientų, kuriems šis poveikis pasireiškė, turėjo inkstų sutrikimų pasireiškimo rizikos veiksnių, įskaitant dehidraciją ir prieš pradėdant gydyti buvusią hipertenziją ar cukrinį diabetą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai taip pat gauta pranešimų apie necukrinio nefrogeninio diabeto ir inkstų kanalėlių nekrozės atvejus, kurie buvo nustatyti vartojant vien pemetreksedo arba pemetreksedo ir kitų chemoterapinių vaistų derinius. Nutraukus gydymą pemetreksedu, dauguma šių reiškinių išnyko. Pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl ūminės kanalėlių nekrozės, inkstų veiklos susilpnėjimo ir necukrinio nefrogeninio diabeto požymių bei simptomų (pvz., hipernatremijos).

Trečios ertmės skysčio, pavyzdžiui, pleuros eksudato arba ascito, poveikis pemetreksedui nevisiškai iširtas. II fazės tyrimų metu 31 pacientui, kuriam buvo solidinis navikas ir kurių trečios ertmės skystis buvo stabilus, pagal dozę sunormalinta pemetreksedo koncentracija kraujo plazmoje ar klirensas nesiskyrė nuo pacientų, kurių trečioje ertmėje skysčio sankaupos nebuvo. Taigi prieš pradėdant gydyti pemetreksedu, trečioje ertmėje susikaupusio skysčio drenavimas turėtų būti svarstomas, tačiau gali būti nebūtinai.

Dėl pemetreksedo ir cisplatinos derinio toksinio poveikio virškinimo traktui buvo sunkios dehidracijos atvejų. Taigi prieš tokį gydymą ir (arba) po jo pacientui reikia skirti pakankamą vėmimą slopinantį gydymą ir tinkamą hidraciją.

Klinikinių pemetreksedo tyrimų metu pasitaikė nedažnų sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą ir smegenų kraujagyslių sutrikimus, paprastai pacientams, kurie buvo gydomi pemetreksedo ir kitų citotoksinių vaistinių preparatų deriniu. Dauguma pacientų, kuriems šių sutrikimų atsirado, turėjo širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių prieš pradėdant gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos funkcija dažnai būna susilpnėjusi, todėl jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pemetreksedas gali sukelti genetiškai kenksmingą poveikį. Lytiškai subrendusiems vyrams gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo patariama vaiko nepražinti. Rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis arba susilaikyti nuo lytinių santykių. Kadangi gydymas pemetreksedu gali sukelti nepraeinantį nevaisingumą, vyrams prieš gydymą patariama kreiptis patarimo dėl spermų saugojimo.

Vaisingos moterys gydymo pemetreksedu metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kurie prieš gydymą pemetreksedu, gydymo metu arba po gydymo buvo gydyti radioaktyviaisiais spinduliais, pasitaikė radiacinio pneumonito atvejų. Šiems pacientams reikia skirti ypatingą dėmesį, o kitais jautrumą radioaktyviems spinduliams didinančiais vaistiniais preparatais juos reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kurie prieš kelias savaites ar metus buvo gydyti radioterapija, buvo radiacijos sukeltos odos reakcijos atsinaujinimo atvejų.

Šio vaistinio preparato flakone yra 54 mg natrio, tai atitinka 2,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pemetreksedas daugiausia eliminuojamas nepekitęs pro inkstus kanalėlių sekrecija, mažesnis kiekis eliminuojamas glomerulų filtracija. Kartu vartojami toksinį poveikį inkstams sukeliantys vaistiniai preparatai (pvz., aminoglikozidai, kilpoje veikiantys diuretikai, platinos junginiai, ciklosporinas) gali uždelsti pemetreksedo klirensą. Tokiu deriniu reikia gydyti atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai tikrinti kreatinino klirensą.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie taip pat sekretuojami į inkstų kanalėlius (pvz., probenecidas, penicilinas), galėtų galimai lemti pemetreksedo klirensą uždelsimą. Šiuos vaistinius preparatus derinti su pemetreksedu reikia atsargiai. Jeigu būtina, reikia atidžiai tikrinti kreatinino klirensą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas  $\geq 80$  ml/min.), didelės nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo dozės (NVNU, pvz.,  $> 1600$  mg ibuprofeno per parą) bei didesnės aspirino dozės ( $\geq 1,3$  g per parą) gali mažinti pemetreksedo eliminaciją ir dėl to dažninti pemetreksedo nepageidaujamų reiškinių pasireiškimą. Taigi pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas  $\geq 80$  ml/min.), didesnę NVNU ar aspirino dozę skirti vartoti kartu su pemetreksedu reikia atsargiai.

Pacientams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas 45–79 ml/min.), pemetreksedo kartu su didesne NVNU (pvz., ibuprofeno) ar aspirino doze negalima vartoti 2 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi duomenų apie galimą sąveiką su NVNU, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, pvz., piroksikamu ar rofekoksibu, nėra, pacientams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumą, jų vartojimas kartu su pemetreksedu turi būti nutrauktas bent 5 paras prieš pemetreksedo infuziją, infuzijos dieną ir mažiausiai 2 paras po infuzijos (žr. 4.4 skyrių). Jeigu NVNU kartu vartoti būtina, pacientą reikia atidžiai tikrinti dėl toksinio poveikio, ypač kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir toksinio poveikio virškinimo traktui.

Kepenyse pemetreksedo metabolizuojama mažai. Tyrimų *in vitro*, atliktų su žmogaus kepenų mikrosomomis, rezultatai rodo, kad pemetreksedas vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ar CYP1A2 fermentai, metabolizmo kliniškai reikšmingai slopinti neturėtų.

### Visiems citotoksiniams preparatams būdinga sąveika

Kadangi vėžiu sergantiems pacientams yra didesnė trombozės rizika, jie dažnai gydomi antikoaguliantais. Kadangi to paties asmens kraujo krešėjimas ligos eigoje labai kinta ir kadangi galima antikoaguliantų ir priešvėžinių chemoterapinių vaistinių preparatų sąveika, pacientą nusprendus gydyti antikoaguliantais, būtina dažniau tikrinti Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

Draudžiami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus draudžiama skiepyti geltonosios karštligės vakcina, kadangi gresia mirtina generalizuota vakcinos sukeliama liga (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami deriniai. Pemetreksedu gydomus pacientus nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (išskyrus geltonosios karštligės vakciną, kuria skiepyti draudžiama), kadangi kyla sisteminės, galimai mirtinos ligos rizika. Rizika yra didesnė asmenims, kurių imuninės sistemos funkcija jau yra susilpnėjusi dėl jų sergamos ligos. Reikia skiepyti inaktyvinta vakcina, jeigu tokia yra (pvz., vakcina nuo poliomielite) (žr. 4.4 skyrių).

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo pemetreksedu metu. Pemetreksedas gali sukelti genetiškai kenksmingą poveikį. Lytiškai subrendusiems vyrams patariama

gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaiko nepraradėti. Rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemonės arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

#### Nėštumas

Duomenų apie pemetreksedo vartojimą nėštumo metu nėra, bet manoma, kad nėštumo metu vartojamas pemetreksedas, kaip ir kiti antimetabolitai, sukeltų sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu pemetreksedo vartoti negalima, nebent tik neabejotinai būtinu atveju ir atidžiai įvertinus preparato naudos motinai ir rizikos vaisiui santykį (žr. 4.4 skyrių).

#### Žindymas

Nežinoma, ar pemetreksedo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Gydymo pemetreksedu metu žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaisingumas

Kadangi gydymas pemetreksedu gali sukelti nepraeinantį nevaisingumą, vyrams prieš gydymą patariama kreiptis patarimo dėl spermos saugojimo.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau buvo nustatyta, kad pemetreksedas gali sukelti nuovargį. Taigi pacientus reikia perspėti, kad atsiradus šiam reiškiniui, nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias su pemetreksedu susijęs nepageidaujamas poveikis, nustatytas monoterapijos arba sudėtinio gydymo metu, yra kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, pasireiškęs anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, ir toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškęs anoreksija, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, vidurių užkietėjimu, faringitu, mukozitu ir stomatitu. Kitoks nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis inkstams, aminotransferazių kiekio padidėjimas, alopecija, nuovargis, dehidracija, išbėrimas, infekcinė liga (sepsis) ir neuropatija. Reti reiškiniai yra Stevens-Johnson'o sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikti nepageidaujamo poveikio, pasireiškusio > 5% iš 168 mezotelioma sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 163 mezotelioma sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien cisplatiną, dažnis ir sunkumas. Abiejose gydomose grupėse šie anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyti pacientai visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas/cisplatina		Cisplatina	
			(N = 68)		(N = 163)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neutrofilų/granulocitų kiekio sumažėjimas	56	23,2	13,5	3,1
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	53	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	26,2	4,2	10,4	0
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	23,2	5,4	8,6	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Dehidracija	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Sensorinė neuropatija	10,1	0	9,8	0,6
	Dažni	Skonio sutrikimas	7,7	0***	6,1	0***
Akių sutrikimai	Dažni	Konjunktyvitas	5,4	0	0,6	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Viduriavimas	16,7	3,6	8	0
		Vėmimas	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitas/faringitas	23,2	3	6,1	0
		Pykinimas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksija	20,2	1,2	14,1	0,6
		Vidurių užkietėjimas	11,9	0,6	7,4	0,6
	Dažni	Dispepsija	5,4	0,6	0,6	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas	16,1	0,6	4,9	0
		Alopecija	11,3	0***	5,5	0***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinino klirenso sumažėjimas*	16,1	0,6	17,8	1,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui, išskyrus terminą “kreatinino klirenso sumažėjimas”

\*\* kuris kilo iš termino „kiti inkstų/urogenitaliniai”

\*\*\* Pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (v2.0; NCI 1998) tik skonio sutrikimą ir alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio



Visų reiškinų, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, yra inkstų nepakankamumas, infekcija, karščiavimas, febrili neutropenija, AST, ALT ir gama glutamiltransferazės kiekių padidėjimas, dilgėlinė bei krūtinės skausmas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, yra aritmija ir motorinė neuropatija.

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikti nepageidaujamo poveikio, pasireiškusio  $> 5\%$  iš 265 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien pemetreksedu, folio rūgštimi ir vitaminu B<sub>12</sub>, ir iš 276 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien docetakseliu. Visiems pacientams buvo nustatytas lokalus progresavęs arba metastazinis nesmulkiąstelinis plaučių vėžys ir visiems jiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys*	Pemetreksedas N = 265		Docetakselis N = 276	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neutrofilų/ granulocitų kiekio sumažėjimas	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobino kiekio sumažėjimas	19,2	4,2	22,1	4,3
	Dažni	Trombocitų kiekio sumažėjimas	8,3	1,9	1,1	0,4
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Viduriavimas	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vėmimas	16,2	1,5	12	1,1
		Stomatitas/ faringitas	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pykinimas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksija	21,9	1,9	23,9	2,5
	Dažni	Vidurių užkietėjimas	5,7	0	4	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	ALT (GPAT) kiekio padidėjimas	7,9	1,9	1,4	0
		AST (GOAT) kiekio padidėjimas	6,8	1,1	0,7	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas/ deskvamacija	14	0	6,2	0
	Dažni	Niežulys	6,8	0,4	1,8	0
		Alopecija	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	34	5,3	35,9	5,4
	Dažni	Karščiavimas	8,3	0	7,6	0

\*Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK 2 versija kiekvienam toksiškumo laipsniui

\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998), tik alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinų, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, buvo infekcija be neutropenijos, febrili neutropenija, alerginė reakcija (jautrumo padidėjimas), kreatinino kiekio padidėjimas, motorinė neuropatija, sensorinė neuropatija, daugiaformė eritema ir pilvo skausmas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra supraventrikulinė aritmija.

Trijų II fazės vien pemetreksedo tyrimų ( $n = 164$ ) ir III fazės anksčiau aprašyto vien pemetreksedo tyrimo metu kliniškai reikšmingas 3-ojo ir 4-ojo laipsnių toksinis poveikis laboratorinių tyrimų duomenims buvo panašus, išskyrus neutropeniją (12,8%, palyginti su 5,3%) ir alaninaminotransferazės kiekio padidėjimą (15,2%, palyginti su 1,9%). Šiuos skirtumus tikriausiai lėmė pacientų populiacijos skirtumai, kadangi II fazės tyrimuose dalyvavo chemoterapiniais vaistiniais preparatais negydyti bei didelėmis jų dozėmis gydyti krūties vėžiu sergantys pacientai, kurių kepenyse buvo metastazių prieš pradėdant gydyti ir (arba) kurių pradiniai kepenų funkcijos tyrimų duomenys buvo nukrypę nuo normos.

Žemiau esančioje lentelėje yra pateiktas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris pasireiškė  $> 5\%$  iš 839 NSLPV sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir pemetreksedo deriniu, ir iš 830 NSPV sergančių pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti cisplatinos ir gemcitabino deriniu, dažnis ir sunkumas. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo taikomas pradinis lokalaus progresavusio arba metastazinio NSPV gydymas ir abiejų grupių tiriamieji visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys**	Pemetreksdas/ cisplatina (N = 839)		Gemcitabinas/ cisplatina (N = 830)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	33*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofilų/granulocitų kiekio sumažėjimas	29*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukocitų kiekio sumažėjimas	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Sensorinė neuropatija	8,5*	0*	12,4*	0,6*
		Skonio sutrikimas	8,1	0***	8,9	0***
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vėmimas	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksija	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Vidurių užkietėjimas	21	0,8	19,5	0,4
		Stomatitas/faringitas	13,5	0,8	12,4	0,1
		Viduriavimas be kolostomijos	12,4	1,3	12,8	1,6
	Dažni	Dispepsija/rėmuo	5,2	0,1	5,9	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Dažni	Išbėrimas/deskvamacija	6,6	0,1	8	0,5
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	Kreatinino kiekio padidėjimas	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos	Labai dažni	Nuovargis	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-reikšmė < 0,05 gydymo pemetreksedu/cisplatina, palyginti su gemcitabinu/cisplatina, naudojant Fisher ECIAMBRAact testą

\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998) kiekvieno laipsnio toksiškumu

\*\*\* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto BTK (v2.0; NCI 1998), tik skonio sutrikimą ir alopeciją reikia vertinti kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnio

Visų reiškinių, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra susiję su pemetreksedu ir cisplatina, įtraukimo į šią lentelę dažnio riba yra 5%.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedo ir cisplatinos deriniu, buvo AST kiekio padidėjimas, ALT kiekio padidėjimas, infekcija, febrili neutropenija, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, dehidracija, konjunktyvitas ir kreatinino klirensa sumažėjimas.

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis, pasireiškęs < 1% pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra gama glutamiltransferazės kiekio padidėjimas, krūtinės skausmas, aritmija ir motorinė neuropatija.

Nepriklausomai nuo lyties visiems pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams kliniškai reikšmingas toksinis poveikis buvo panašus.

Žemiau esančioje lentelėje yra nurodytas nepageidaujamo poveikio, kuris laikomas galbūt priklausomu nuo tiriamojo vaistinio preparato ir kuris palaikomojo gydymo pemetreksedu (JMEN: N = 663) ir tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (PARAMOUNT: N = 539) metu pasireiškė > 5% iš 800 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien pemetreksedu, ir iš 402 pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti vien placebo, dažnis ir sunkumas. Visiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB arba IV stadijos NSLPV ir visiems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios pagrindas buvo platinos preparatas. Abiejų grupių tiriamieji visu tyrimo laikotarpiu papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub>.

Organų sistemų klasė	Dažnis*	Reiškinys**	Pemetreksedas*** (N = 800)		Placebas*** (N = 402)	
			Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)	Visų laipsnių toksiškumas (%)	3–4 laipsnio toksiškumas (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Hemoglobino kiekio sumažėjimas	18	4,5	5,2	0,5
	Dažni	Leukocitų kiekio sumažėjimas	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofilų kiekio sumažėjimas	8,4	4,4	0,2	0
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Sensorinė neuropatija	7,4	0,6	5	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimas	17,3	0,8	4	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0
	Dažni	Vėmimas	8,4	0,3	1,5	0
		Mukozitas/stomatitas	6,8	0,8	1,7	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	ALT (GPAT) kiekio padidėjimas	6,5	0,1	2,2	0
		AST (GOAT) kiekio padidėjimas	5,9	0	1,7	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas/deskvamacija	0,1	0,1	0,7	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis	24,1	5,3	10,9	0,7
	Dažni	Skausmas	7,6	0,9	4,5	0
		Edema	5,6	0	1,5	0
Inkstų ir šlapimotakų sutrikimai	Dažni	Inkstų sutrikimas****	7,6	0,9	1,7	0

Santrumpos: ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; CTCAE – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai; NVI – Nacionalinis vėžio institutas; GOAT – glutamato-oksalacetato aminotransferazė; GPAT – glutamato-piruvato aminotransferazė

\* Dažnio apibūdinimas: labai dažni –  $\geq 10\%$ ; dažni – nuo  $> 5\%$  iki  $< 10\%$ . Pastebėti reiškiniai, kurie pranešėjo nuomone galbūt yra priklausomi nuo pemetreksedo, tačiau kurie pasireiškė mažiau negu 5% pacientų, į lentelę neįrašyti

\*\* Žr. NVI CTCAE kriterijus (versija 3.0; NVI 2003) kiekvieno laipsnio toksiškumui. Pranešimų dažnis nurodytas pagal CTCAE versiją 3.0

\*\*\* Integruotoje nepageidaujamų reakcijų lentelėje pateikti bendri JMEN palaikomojo gydymo pemetreksedu (N = 663) ir PARAMOUNT tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu (N = 539) tyrimų rezultatai

\*\*\*\* Sudėtinis pavadinimas apima kreatinino kiekio padidėjimą serume/kraujyje, glomerulų filtracijos greičio sumažėjimą, inkstų nepakankamumą bei kitokius inkstų/urogenitalinius sutrikimus.

Kliniškai reikšmingas bet kokio laipsnio toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs nuo  $\geq 1\%$  iki  $\leq 5\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, buvo febrili neutropenija, infekcija, trombocitų kiekio sumažėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, alopecija, niežulys/niežėjimas, karščiavimas (be neutropenijos), akies paviršiaus liga (įskaitant konjunktyvitą), ašarojimo sustiprėjimas, svaigulys ir motorinė neuropatija.

Kliniškai reikšmingas toksiškumas pagal BTK, pasireiškęs  $< 1\%$  pacientų, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu, yra alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas), daugiaformė eritema, supraventrikulinė aritmija ir plaučių embolija.

Saugumas buvo vertintas pacientams, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pemetreksedu (N = 800). Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo apskaičiuotas pacientams, kuriems buvo taikyti  $\leq 6$  palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (N = 519), ir palygintas su dažniu pacientams, kuriems buvo taikyti  $> 6$  palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai (N = 281). Ilgesnės ekspozicijos metu nustatytas didesnis nepageidaujamų reakcijų (visų laipsnių) dažnis. Ilgesnės pemetreksedo ekspozicijos metu nustatytas reikšmingas, galbūt nuo tiriamojo vaistinio preparato priklausomas 3/4 laipsnio neutropenijos dažnio padidėjimas (taikant  $\leq 6$  gydymo ciklus: 3,3%, taikant  $> 6$  gydymo ciklus: 6,4%,  $p = 0,046$ ). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp bet kokių kitokių 3/4/5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnio ilgesnės ekspozicijos metu nebuvo.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydomiems pemetreksedu, paprastai jo deriniu su kitu citotoksinu vaistiniu preparatu, nedažnai atvejais atsirado sunkių širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių sutrikimų, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, cerebrovaskulinį priepuolį ir praeinantį smegenų išemijos priepuolį. Dauguma pacientų, kuriems šių sutrikimų atsirado, širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių turėjo prieš pradėdant gydyti.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams retais atvejais pasireiškė galimai sunkus hepatitas.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė pancitopenija.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė kolitas (įskaitant kraujavimą iš žarnyno ir tiesiosios žarnos, kuris kartais buvo mirtinas, žarnų perforaciją, žarnų nekrozę ir tiflitą).

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė su kvėpavimo nepakankamumu susijęs intersticinis pneumonitas, kuris kartais buvo mirtinas.

Pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė edema.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė ezofagitas/radiacinis ezofagitas.

Klinikinių tyrimų metu pemetreksedu gydomiems pacientams nedažnai atvejais pasireiškė sepsis, kuris kartais buvo mirtinas.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie toliau aprašytas nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias pemetreksedu gydomiems pacientams.

Dažnai buvo pranešta apie pernelyg didelę pigmentaciją.

Gydant vien pemetreksedu arba jo deriniu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, nedažnai atvejais pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie necukrinį nefrogeninį diabetą ir inkstų kanalėlių nekrozę, kurių dažnis nežinomas.

Pacientams, kuriems prieš gydymą pemetreksedu, jo metu arba po jo buvo taikyta radioterapija, nedažnai atvejais pasireiškė radiacinis pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta radioterapija, buvo retų odos reakcijos švitinimo vietoje atsinaujinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Buvo nedažnų periferinės išemijos, kuri kartais lėmė galūnių nekrozę, atvejų.

Retais atvejais pasireiškė pūslinis sutrikimas (įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę), kuris kartais buvo mirtinas.

Pacientams, gydomiems pemetreksedu, retais atvejais pasireiškė imuninės kilmės hemolizinė anemija.

Retais atvejais pasireiškė anafilaksinis šokas.

Buvo pranešta apie eritematozinį patinimą, daugiausiai apatinėse galūnėse, kurio dažnis nežinomas. Buvo pranešta apie infekcinius ir neinfekcinius dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimus (pvz., ūmų bakterinį dermohipodermitą, pseudoceliulitą, dermatitą), kurių dažnis nežinomas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi

#### **Lietuva**

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: [NepageidaujamaR@vvt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvt.lt)

Interneto svetainė: [www.vvt.lt](http://www.vvt.lt)

#### **4.9 Perdozavimas**

Pastebėti perdozavimo simptomai yra neutropenija, anemija, trombocitopenija, mukozitas, sensorinė neuropatija, ir išbėrimas. Tikėtinos perdozavimo komplikacijos yra kaulų čiulpu funkcijos slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, trombocitopenija ir anemija. Be to, galima infekcija, susijusi arba nesusijusi su karščiavimu, viduriavimas ir (arba) mukozitas. Įtarus, kad preparato perdozuota, pacientą reikia tikrinti, t. y. nustatyti kraujo ląstelių kieki, prireikus taikyti palaikomąjį gydymą. Gydant pemetreksedo perdozavimą, svarstytinas gydymas kalcio folinatu/folino rūgštimi.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA04.

CIAMBRA (pemetreksedas) yra plataus poveikio priešvėžinis preparatas, antifolatas, suardantis nuo folatų priklausomus lemiamus medžiagų apykaitos procesus, būtinus ląstelės replikacijai.

Tyrimai *in vivo* parodė, kad pemetreksedas veikia kaip plataus poveikio antifolatas, slopindamas timidilato sintetazę (TS), dihidrofolato reduktazę (DHFR) ir glicinamido ribonukleotido formiltransferazę (GARFT), kurie yra svarbiausi nuo folatų priklausomi fermentai timidino ir purino nukleotidų biosintezei *de novo*. Pemetreksedą į ląsteles gabena tiek redukuotoji folatų pernaša, tiek membranos baltymų, prijungiančių folatus, pernašos sistema. Ląstelėje fermentas folilpoliglutamato sintetazė pemetreksedą greitai verčia poliglutamato formomis. Poliglutamato formos lieka ląstelėse ir net stipriau slopina TS ir GARFT. Poliglutamacija yra nuo laiko ir koncentracijos priklausomas procesas, vykstantis navikų ląstelėse ir mažiau sveikuose audiniuose. Poliglutamacijos metu susiformavusių metabolitų pusinės eliminacijos laikas ląstelėse yra ilgesnis, todėl vėžinėse ląstelėse vaistinis preparatas veikia ilgiau.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### Mezotelioma

Daugiacentris atsitiktinių imčių viengubai koduotas 3 fazės tyrimas EMPHACIS, kurio metu pemetreksedo ir cisplatinos derinio poveikis buvo lygintas su cisplatinos poveikiu piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija nebuvo taikyta, parodė, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydytų pacientų vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo kliniškai reikšmingai 2,8 mėnesio ilgesnė negu pacientų, gydytų vien cisplatiną.

Kad susilpnėtų toksinis poveikis, tyrimo metu pacientams buvo skirta papildomai vartoti mažas folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub> dozes. Pagrindinė šio tyrimo analizė apėmė visus pacientus, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti tiriamuoju preparatu (atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti). Pogrupio analizė apėmė pacientus, kurie per visą tiriamojo gydymo kursą papildomai vartojo folio rūgšties ir vitamino B<sub>12</sub> (ištinis papildomas gydymas). Šios veiksmingumo analizės rezultatai yra pateikti žemiau esančioje lentelėje.

#### **Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su vien cisplatiną, veiksmingumas gydant piktybinę pleuros mezoteliomą**

Veiksmingumo parametrai	Atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai		Ištisai papildomai gydyti pacientai	
	Pemetreksedas/ cisplatiną (N = 226)	Cisplatiną (N = 222)	Pemetreksedas/ cisplatiną (N = 168)	Cisplatiną (N = 163)
Bendro išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	12,1 (10–14,4)	9,3 (7,8–10,7)	13,3 (11,4–14,9)	10 (8,4–11,9)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,02		0,051	
Laiko iki naviko progresavimo mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,7 (4,9–6,5)	3,9 (2,8–4,4)	6,1 (5,3–7)	3,9 (2,8–4,5)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,001		0,008	
Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiai) (95% PI) (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)
Logoritminio rango p reikšmė*	0,001		0,001	

Bendras atsako dažnis** (95% PI)	41,3% (34,8–48,1)	16,7% (12–22,2)	45,5% (37,8–53,4)	19,6% (13,8–26,6)
Fisher'o tikslioji p reikšmė*	< 0,001		< 0,001	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas

\* p reikšmė nurodo skirtumą tarp grupių

\*\* Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydyta grupė, atsitiktinių imčių būdu atrinkti ir gydyti pacientai (N =225) bei ištaisai papildomai gydyti pacientai (N = 167)

Vertinant pagal Plaučių vėžio simptomų skalę, buvo nustatyta, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydymosi grupės (212 pacientų), palyginti su vien cisplatiną gydoma grupe (218 pacientų), kliniškai reikšmingi simptomai (skausmas ir dusulys), susiję su piktybine pleuros mezotelioma, pagerėjo statistiškai reikšmingai. Be to, buvo nustatyti ir statistiškai reikšmingi plaučių funkcijos tyrimų duomenų skirtumai: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydymosi grupės pacientų plaučių funkcija pagerėjo, kontrolinės grupės pacientų – laikui bėgant pablogėjo.

Apie piktybinės pleuros mezoteliomos gydymą vien pemetreksedu duomenų yra mažai.

Monoterapija pemetreksedo 500 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus doze buvo tirta 64 piktybine pleuros mezotelioma sergantiems pacientams, kurie anksčiau chemoterapiniais vaistinėmis preparatais nebuvo gydyti. Bendras atsako dažnis buvo 14,1%.

#### Antraeilis NSLPV gydymas

Daugiacentris atsitiktinių imčių III fazės nekoduotas tyrimas, kurio metu buvo lygintas pemetreksedo ir docetakselio poveikis lokaliu progresavusiu arba metastaziniu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems pirma buvo taikyta chemoterapija, parodė, kad pemetreksedu gydytų pacientų išgyvenamumo trukmės mediana buvo 8,3 mėn. (ketinta gydyti populiacija [KGP], n =288), gydytų docetakseliu – 7,9 mėn. (KGP n =288). Į ankstesnę chemoterapiją pemetreksedas nebuvo įjungtas. NSLPV struktūros įtakos gydymo poveikiui bendram išgyvenamumui analizės duomenys parodė, kad kitokių negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių struktūros vėžį naudingiau yra gydyti pemetreksedu negu docetakseliu (n = 399, 9,3 mėn., palyginti su 8 mėn., pritaikytas RS = 0,78, 95% PI: 0,61–1, p = 0,047) ir kad plokščiųjų ląstelių struktūros karcinomą naudingiau gydyti docetakseliu (n = 172, 6,2 mėn., palyginti su 7,4 mėn., pritaikytas RS = 1,56, 95% PI: 1,08–2,26, p = 0,018). Skirtingos struktūros vėžio atveju kliniškai reikšmingo pemetreksedo saugumo skirtumų nepastebėta.

Nedaug klinikinių duomenų, gautų atskiro atsitiktinių imčių III fazės kontroliuojamo tyrimo metu, rodo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu (n =41) ar kurie juo gydyti nebuvo (n =540), pemetreksedo veiksmingumo duomenys (bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo) yra panašūs.

#### **Pemetreksedo, palyginti su docetakseliu, veiksmingumas gydant NSLPV – KGP**

	<b>Pemetreksedas</b>	<b>Docetakselis</b>
<b>Išgyvenamumo trukmė (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana (m)	8,3	7,9
□ Medianos 95% PI	(7–9,4)	(6,3–9,2)
□ RS		0,99
□ RS 95% PI		(0,82–1,2)
□ Ne blogesnės kokybės p-reikšmė (RS)		0,226
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana		2,9
□ RS (95% PI)		2,9
<b>Laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas (mėnesiais)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Mediana	2,3	2,1
□ RS (95% PI)		0,84 (0,71–0,997)



<b>Atsakas</b> (n: tinkami atsakui)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Atsako dažnis (%) (95% PI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
<input type="checkbox"/> Stabili liga (%)	45,8	46,4

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; KGP – ketinta gydyti populiacija; n – visa imtis

#### *Pirmaeilis NSLPV gydymas*

Daugiacentris atsitiktinių imčių nekoduotas III fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas pemetreksedo ir cisplatinos (PC) derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos (GC) deriniu, veiksmingumas chemoterapiniais vaistinėmis preparatais negydytiems pacientams, sergantiems lokaliu progresavusiu arba metastaziniu (IIIb arba IV stadijos) nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV), parodė, kad pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomi pacientai (KGP n = 862) išgyveno iki pirmajilės vertinamosios baigties nustatymo ir kad jiems gydymo veiksmingumas, atsižvelgiant į bendrą išgyvenamumą, buvo panašus į gemcitabino ir cisplatinos derinio veiksmingumą (KGP n = 863) (pritaikytas RS: 0,94; 95% PI: 0,84–1,05). Visų į šį tyrimą įtrauktų pacientų pajėgumas pagal EKOg buvo 0 arba 1.

Pagrindinė veiksmingumo analizė yra paremta KGP tyrimu. Svarbiausių veiksmingumo vertinamųjų baigčių jautrumo analizė buvo atlikta ir į protokolą įtrauktų pacientų (IPIP). Veiksmingumo IPIP analizės duomenys derinasi su KGP analizės duomenimis ir patvirtina, kad gydymo PC deriniu, palyginti su GC deriniu, kokybė nėra blogesnė.

Abiejų grupių pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) trukmė ir bendras atsako dažnis buvo panašūs: pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomų pacientų IBLP trukmės mediana buvo 4,8 mėn., gydytų gemcitabino ir cisplatinos deriniu – 5,1 mėn. (pritaikytas rizikos santykis: 1,04, 95% PI: 0,94–1,15), bendras atsako dažnis buvo atitinkamai 30,6% (95% PI: 27,3–33,9) ir 28,2% (95% PI: 25–31,4). IBLP duomenis iš dalies patvirtino nepriklausoma peržiūra (peržiūrai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 400 pacientų iš 1725).

NSLPV struktūros įtakos bendram išgyvenamumui analizės duomenys parodė kliniškai reikšmingą išgyvenamumo skirtumą priklausomai nuo vėžio struktūros (žr. žemiau esančią lentelę).

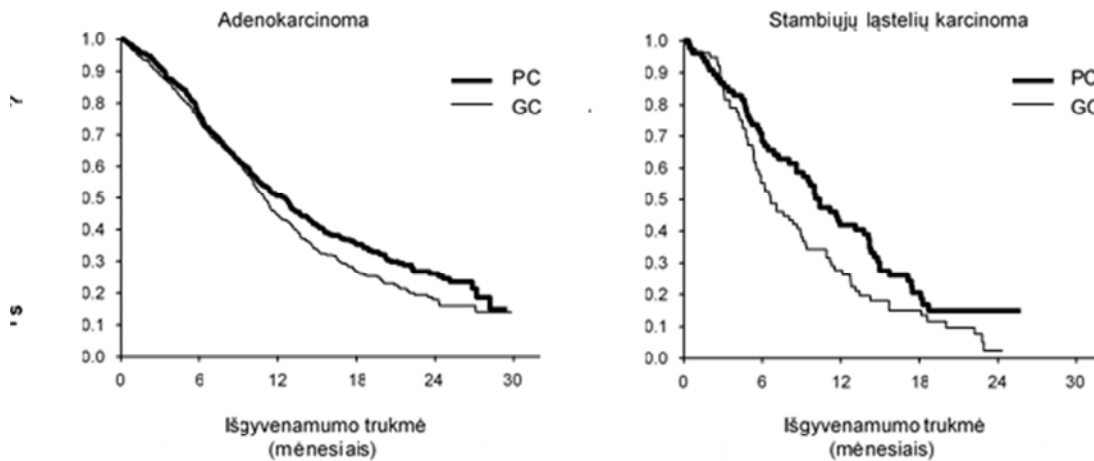
#### **Pemetreksedo ir cisplatinos derinio, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, veiksmingumas pirmajilio NSLPV gydymo metu – KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą**

KGP ir pogrūpiai pagal vėžio struktūrą	Bendro išgyvenamumo mediana mėnesiais (95% PI)				Pritaikytas RS (95% PI)	Pranašumo p reikšmė
	Pemetreksedas+cisplatina		Gemcitabinas+cisplatina			
KGP (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adenokarcinoma (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
Stambųjų ląstelių (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Kitoks (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
Plokščiųjų ląstelių (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1–1,51)	0,05

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; KGP – ketinta gydyti populiacija; N – bendras tiriamųjų skaičius

<sup>a</sup> Statistiškai reikšmingas neblogesnei kokybei, kai visas RS pasikliautinis intervalas gerokai mažesnis už neblogesnės kokybės ribą 1,17645 (p < 0,001)

## Kaplan'o Meier'o bendro išgyvenamumo trukmės priklausomai nuo vėžio struktūros diagramos



Gydant skirtingos struktūros vėžį, kliniškai reikšmingo pemetreksedo ir cisplatinos derinio saugumo skirtumų nenustatyta.

Pemetreksedo ir cisplatinos deriniu gydomiems pacientams rečiau reikėjo kraujo transfuzijų (16,4%, palyginti su 28,9%,  $p < 0,001$ ), raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijų (16,1%, palyginti su 27,3%,  $p < 0,001$ ) ir trombocitų transfuzijų (1,8%, palyginti su 4,5%,  $p = 0,002$ ), be to, juos rečiau reikėjo gydyti eritropoetinu ar darbopoetinu (10,4%, palyginti su 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1%, palyginti su 6,1%,  $p = 0,004$ ) bei geležies preparatais (4,3%, palyginti su 7%,  $p = 0,021$ ).

### Palaikomasis NSLPV gydymas

#### *JMEN*

Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (JMEN) metu buvo lygintas palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su geriausia paremiamąja slauga (angl. BSC) ( $n = 441$ ) ir palaikomojo gydymo placebo kartu su BSC ( $n = 222$ ) veiksmingumas ir saugumas lokaliu progresavusiu (IIIB stadijos) arba metastaziniu (IV stadijos) nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems pacientams, kurių liga neprogresavo po 4 pirmaeilio dvigubo gydymo cisplatinos arba karboplatinos deriniu su gemcitabinu, paklitakseliu arba docetakseliu ciklą. Pirmaeilis dvigubas gydymas, įjungiantis pemetreksedą, nebuvo netaikytas. Visų šiame tyrime dalyvavusių pacientų pajėgumas pagal ECOG buvo 0 arba 1. Palaikomasis gydymas buvo taikytas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo laiko po pirmaeilio gydymo (įvadinio) pabaigos. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 5 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklai arba 3,5 palaikomojo gydymo placebo ciklai.  $\geq 6$  gydymo pemetreksedu ciklus iš viso baigė 213 pacientų (48,3%),  $\geq 10$  ciklų – iš viso 103 pacientai (23,4%).

Tyrimo metu pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo nustatyta ir tyrimo rezultatai parodė, kad pemetreksedu gydomos grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė pailgėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo vartojusia grupe ( $n = 581$ , nepriklausomai peržiūrėta populiacija; vidutiniškai 4 mėn. ir 2 mėn. atitinkamai) (RS: 0,6, 95% PI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo parengtus IBLP trukmės vertinimo rezultatus. Iš visos populiacijos ( $n = 663$ ) pemetreksedu gydytų pacientų bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 13,4 mėn., gydytų placebo – 10,6 mėn. (rizikos santykis: 0,79, 95% PI: 0,65–0,95,  $p = 0,01192$ ).

Neprieštaraujant kitų pemetreksedo tyrimų duomenims, JMEN tyrimo metu nustatytas nuo NSLPV struktūros priklausomas veiksmingumo skirtumas. Pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės ( $n = 430$ , nepriklausomai peržiūrėta populiacija),

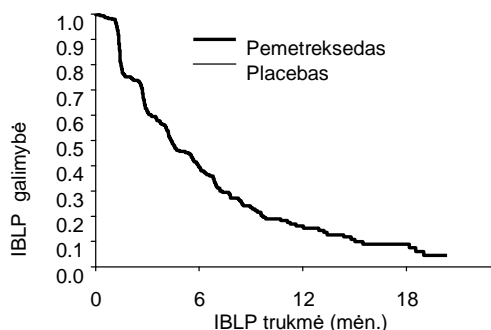
išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 4 mėn., gydant placebo –1,8 mėn. (rizikos santykis: 0,47, 95% PI: 0,37–0,6,  $p = 0,00001$ ). Pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės ( $n = 481$ ), bendro išgyvenamumo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 15,5 mėn., gydant placebo – 10,3 mėn. (rizikos santykis: 0,7, 95% PI: 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ). Įskaitant įvadinio gydymo fazę, pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, bendro išgyvenamumo trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 18 mėn., gydant placebo – 13,6 mėn. (rizikos santykis: 0,71, 95% PI: 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ).

Pacientų, sergančių NSLPV, kurio struktūroje vyrauja plokščiosios ląstelės, IBLP ir bendro išgyvenamumo (BI) tyrimų rezultatai nerodo, kad gydymas pemetreksedu būtų pranašesnis už gydymą placebo.

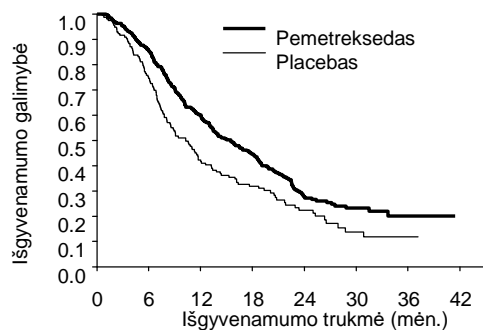
Kliniškai reikšmingų pemetreksedo saugumo pobūdžio skirtumų, priklausomų nuo vėžio struktūros, nenustatyta.

**JMEN: Pemetreksedu, palyginti su placebo, gydytų pacientų, sergančių NSLPV, tačiau ne tokiu, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės ir bendro išgyvenamumo trukmės Kaplan'o Meier'o diagramos**

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)



Bendra išgyvenamumo trukmė



**PARAMOUNT**

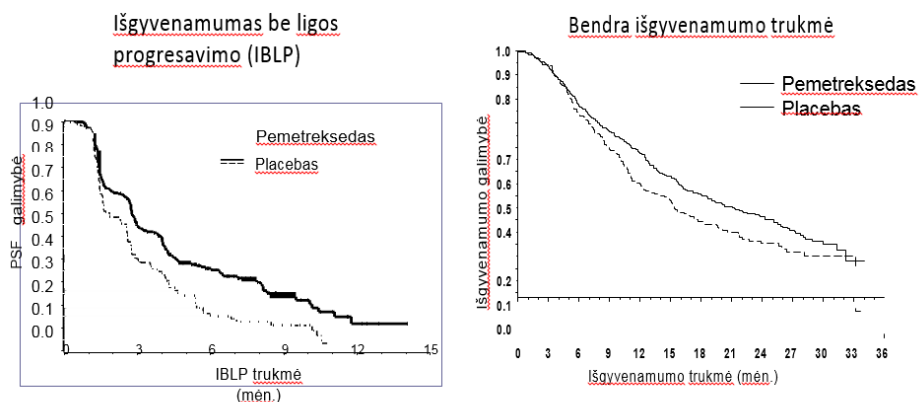
Daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (PARAMOUNT) metu buvo lygintas tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu kartu su BSC ( $n = 359$  ir tęstinio palaikomojo gydymo placebo kartu su BSC ( $n = 180$ )) veiksmingumas ir saugumas lokaliu progresavusiu (III stadijos) arba metastaziniu (IV stadijos) NSLPV, tačiau kitokios struktūros negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių, sergantiems pacientams, kurių liga neprogresavo po 4 pirmaeilio dvigubo gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu ciklą. Iš 939 pacientų, kuriems buvo taikytas indukcinis gydymas pemetreksedo ir cisplatinos deriniu, 539 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti palaikomajam gydymui pemetreksedu arba placebo. Iš atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų 44,9% buvo pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas ir 51,9% liga buvo tapusi stabili indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu metu. Atsitiktinių imčių būdu palaikomajam gydymui atrinktų pacientų pajėgumas pagal ECOG turėjo būti 0 arba 1. Laikotarpio nuo indukcinio gydymo pemetreksedo ir cisplatinos deriniu pradžios iki palaikomojo gydymo pradžios trukmės mediana buvo 2,96 mėn. tiek pemetreksedu, tiek placebo gydomoje grupėje. Atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams palaikomasis gydymas buvo taikytas iki ligos progresavimo pradžios. Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes laiko po pirmaeilio (indukcinio) gydymo pabaigos. Pacientams buvo taikyti vidutiniškai 4 palaikomojo gydymo pemetreksedu arba 4 palaikomojo gydymo placebo ciklai. Iš viso 169 pacientai (47,1%) baigė

≥ 6 palaikomojo gydymo pemetreksedu ciklus, bendrai tai atitinka mažiausiai 10 gydymo pemetreksedu ciklą.

Tyrimo metu pirmą kartą vertinama baigtis buvo nustatyta ir tyrimas parodė statistiškai reikšmingą IBLP pagerėjimą pemetreksedu gydomoje grupėje, palyginti su placebo gydoma grupe (n = 472, nepriklausomai peržiūrėta populiacija, mediana 3,9 mėn. ir 2,6 mėn. atitinkamai) (rizikos santykis: 0,64, 95% PI: 0,51–0,81, p = 0,00002). Nepriklausoma pacientų skenavimo duomenų peržiūra patvirtino tyrėjo nustatytus IBLP duomenis. Pradedant vertinti nuo pirmojo gydymo pemetreksedu ir cisplatinos deriniu pradžios, tyrėjo nustatyta atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų IBLP trukmės mediana, gydant pemetreksedu, buvo 6,9 mėn., gydant placebo –5,6 mėn. (rizikos santykis: 0,59, 95% PI: 0,47–0,74).

Atsižvelgiant į bendro išgyvenamumo trukmę, po indukcinio gydymo pemetreksedu ir cisplatinos deriniu (4 gydymo ciklai) gydymas pemetreksedu buvo statistiškai pranašesnis už gydymą placebo (mediana: 13,9 mėn., palyginti su 11 mėn., rizikos santykis: 0,78, 95% PI: 0,64–0,96, p = 0,0195). Šios galutinės išgyvenamumo analizės metu iš pemetreksedu gydytos grupės pacientų buvo gyvi arba tolesniam stebėjimui prarasti 28,7%, iš placebo vartojusių grupės –21,7%. Santykinis gydymo pemetreksedu poveikis iš esmės buvo pastovus visuose pogrupiuose (įskaitant pogrupius pagal ligos stadiją, atsaką į indukcinį gydymą, ECOG pajėgumo būklę, rūkymą, lytį, vėžio struktūrą ir pacientų amžių) ir panašus į nustatytą nepritaiktų BI ir IBLP analizėmis. Pemetreksedu gydomų pacientų išgyvenamumo vienerius ir dvejus metus dažnis buvo atitinkamai 58% ir 32%, placebo gydomų pacientų – atitinkamai 45% ir 21%. Nuo pirmojo indukcinio gydymo pemetreksedu ir cisplatinos deriniu pradžios pemetreksedu gydomų pacientų bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 16,9 mėn., gydant placebo – 14 mėn. (rizikos santykis: 0,78, 95% PI: 0,64–0,96). Pacientų, kuriems gydymas buvo taikomas po tyrimo, iš pemetreksedu gydytos grupės buvo 64,3%, iš placebo gydytos grupės –71,7%.

**PARAMOUNT. Pacientų, sergančių kitokios negu vyraujančių plokščiųjų ląstelių struktūros NSLPV, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės ir bendro išgyvenamumo trukmės tęstinio palaikomojo gydymo pemetreksedu, palyginti su placebo, metu Kaplan'o Meier'o diagramos (vertinta nuo atsitiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes laiko)**



Dviejų tyrimų (JMEN ir PARAMOUNT) metu palaikomojo gydymo pemetreksedu saugumo pobūdis buvo panašus.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pemetreksedu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis patvirtintoms indikacijoms (žr. 4.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Pemetreksedo farmakokinetinės savybės, pavartojus vien jo, buvo nustatinėtos 426 pacientų, sergančių įvairiais solidiniais navikais, organizme. Tiriamiesiems per 10 minučių į veną buvo infuzuota 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo dozė. Pemetreksedo pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyros, buvo 9 l/m<sup>2</sup>. Tyrimai *in vitro* rodo, kad maždaug 81% pemetreksedo prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas prisijungimo pastebimai neveikia. Kepenyse pemetreksedo metabolizuojama mažai. Pemetreksedas daugiausia išskiriamas su šlapimu, per pirmas 24 valandas po pavartojimo 70–90% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pemetreksedą aktyviai sekretuoja OAT3 (organinių anijonų nešiklis). Pacientų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas – apie 90 ml/min.), organizme bendras sisteminis pemetreksedo klirensas yra 91,8 ml/min., pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje – 3,5 val. Klirenso kintamumas atskirų pacientų organizme yra vidutinis, t. y. 19,3%. Bendra sisteminė pemetreksedo ekspozicija (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozei. Dauginių gydymo ciklų metu pemetreksedo farmakokinetika yra pastovi.

Kartu vartojama cisplatina farmakokinetinėms pemetreksedo savybėms įtakos nedaro. Per burną vartojama folio rūgštis ir į raumenis leidžiami vitamino B<sub>12</sub> preparatai pemetreksedo farmakokinetikos neveikia.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingoms pelėms pemetreksedo vartojimas lėmė jų vaisiaus gyvybingumo sumažėjimą, kūno svorio sumažėjimą, nevaisingumą kai kurių skeleto dalių sukaulėjimą ir vilko gomurį.

Pelių patinams pemetreksedo vartojimas lėmė toksinį poveikį reprodukcijai: sumažėjo vaisingumas, pasireiškė sėklidžių atrofija. Tyrimų metu šunų skalikų, kuriems 9 mėnesius į veną preparato buvo leista iš karto, sėklidėse atsirado pokyčių: spermatogeninio epitelio degeneracija arba nekrozė. Tai rodo, kad pemetreksedas gali sutrikdyti vyrų vaisingumą. Poveikis patelių vaisingumui netirtas.

Chromosomų aberacijos tyrimų *in vitro* su kininių žiurkėnų kiaušidžių ląstelėmis ar Ames tyrimo metu mutageninio poveikio pemetreksedas nesukėlė. Pelių mikrobranduolių tyrimų *in vitro* metu pemetreksedas darė klastogeninį poveikį.

Ar pemetreksedas gali sukelti kancerogeninį poveikį, tyrimais nenustatinėta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH korekcijai)  
Natrio hidroksidas (pH korekcijai)

### 6.2 Nesuderinamumas

Pemetreksedas fiziškai nedera su tirpikliais, kurių sudėtyje yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai  
3 metai

#### Ištirpintas preparatas ir infuzinis tirpalas

Įrodyta, kad infuzinio pemetreksedo tirpalo, laikomo 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 valandas. Ištirpintą preparatą reikia nedelsiant naudoti infuziniam tirpalui ruošti. Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau nei 24 valandas 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje laikyti negalima.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

##### Neatidaryti flakonai

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stikliniai flakonai su chlorbutilo gumos kamščiu ir hermetišku aliumininu užsandarinimu su nuplėšiamuoju dangteliu. Flakonai yra įpakuoti į plastikinį apvalkalą. Kiekviename 50 ml flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

1. Intraveninei infuzijai pemetreksedą reikia tirpinti ir skiesti aseptinėmis sąlygomis.
2. Reikia apskaičiuoti CIAMBRA dozę ir reikiamą flakonų kiekį. Kiekviename flakone yra pemetreksedo perviršis, kad būtų galima paimti nurodytą kiekį.
3. 500 mg flakono turinį reikia tirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Taip tirpinant gaunamas tirpalas, kuriame pemetreksedo yra 25 mg/ml. Kiekvieną flakoną reikia sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Spalva preparato kokybei įtakos neturi. Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8. Tirpalą būtina praskiesti.
4. Reikiamą paruošto pemetreksedo tirpalo kiekį reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Praskiestą tirpalą į veną reikia infuzuoti 10 minučių.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.
7. Paruoštas pemetreksedo tirpalas tinka vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**Atsarumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.** Kaip ir kitų galimai toksiškų priešvėžinių preparatų atveju, infuzinį pemetreksedo tirpalą reikia ruošti ir infuzuoti atsargiai. Rekomenduojama muvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją tuoj pat būtina kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia gerai nuplauti vandeniu. Pemetreksedas pūslių nesukelia. Pemetreksedo ekstravazacijos atveju specifinio priešnuodžio nėra.

Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas sunkiais nevertino. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1055/002

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gruodžio 2 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CIAMBRA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Pemetrexedum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Ištirpinus kiekviename flakone pemetreksedo yra 25 mg/ml.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E 421), vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vieno flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą.  
Leisti į veną, ištirpinus ir praskiedus.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis preparatas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1055/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CIAMBRA 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CIAMBRA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Pemetrexedum  
Leisti į veną, ištirpinus ir praskiedus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CIAMBRA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Pemetrexedum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Ištirpinus kiekviename flakone pemetreksedo yra 25 mg/ml.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E 421), vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vieno flakono turinį tinka vartoti tik vieną kartą.  
Leisti į veną, ištirpinus ir praskiedus.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis preparatas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1055/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CIAMBRA 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CIAMBRA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetrexedum

Leisti į veną, ištirpinus ir praskiedus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

500 mg

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### CIAMBRA 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui CIAMBRA 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pemetreksedas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CIAMBRA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CIAMBRA
3. Kaip vartoti CIAMBRA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CIAMBRA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra CIAMBRA ir kam jis vartojamas

CIAMBRA yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti.

CIAMBRA, derinant su kitu priešvėžiniu vaistu cisplatina, vartojamas piktybinei plaučių mezoteliomai, t. y. vėžiui, kuris pažeidžia plaučius dengiančią plėvę, gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija nebuvo taikyta.

Be to, CIAMBRA, derinant su cisplatina, vartojamas progresavusiu plaučių vėžiu sergančių pacientų pradiniam gydymui.

CIAMBRA Jums gali būti paskirtas, jeigu sergate progresavusiu plaučių vėžiu ir Jūsų liga reagavo į gydymą arba iš esmės nepakito po pradinės chemoterapijos.

Be to, CIAMBRA tinka progresavusiu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kurių liga progresavo po kitokios pradinės chemoterapijos, gydyti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant CIAMBRA

##### CIAMBRA vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pemetreksedui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote (gydymo CIAMBRA metu žindymą turite nutraukti);  
jeigu neseniai buvote paskiepytas arba netrukus būsite skiepijamas geltonosios karštligės vakcina.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti CIAMBRA.

Jeigu yra arba anksčiau buvo sutrikusi Jūsų inkstų veikla, pasakykite savo gydytojui arba klinikiniam provizoriui, kadangi Jums gali būti negalima vartoti CIAMBRA.

Prieš kiekvieną infuziją Jums ims kraujo, kad galėtų nustatyti, ar pakankama yra inkstų bei kepenų veikla ir ar pakankamas kraujo ląstelių kiekis, kad būtų galima gydyti CIAMBRA. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba atidėti gydymą priklausomai nuo Jūsų bendrosios būklės bei tada, kai kraujo ląstelių kiekis yra per mažas. Jeigu esate gydomas ir cisplatina, Jūsų gydytojas užtikrins, kad būtų tinkamas skysčių kiekis organizme ir kad prieš bei po cisplatinos pavartojimo gautumėte tinkamą gydymą vėmimo profilaktikai.

Jeigu Jums buvo ar bus taikomas spindulinis gydymas, pasakykite savo gydytojui, kadangi pavartojus CIAMBRA, gali pasireikšti ankstyvoji arba vėlyvoji radiacijos reakcija.

Jeigu Jus neseniai skiepijo, pasakykite savo gydytojui, kadangi pavartojus CIAMBRA, gali pasireikšti nepalankus poveikis.

Jeigu sergate arba sirgote širdies liga, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu aplink Jūsų plaučius susikaupė skysčio, Jūsų gydytojas gali nuspręsti jį pašalinti prieš pradėdamas Jus gydyti CIAMBRA.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikų populiacijos pacientams CIAMBRA vartoti netinka.

### **Kiti vaistai ir CIAMBRA**

Jeigu vartojate bet kokių vaistų nuo skausmo ar uždegimo (patinimo), pvz., vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant be recepto įsigytus vaistus (pvz., ibuprofeną), pasakykite savo gydytojui. Yra daug rūšių NVNU, kurių poveikio trukmė skiriasi. Atsižvelgdamas į numatytą CIAMBRA infuzijų datą ir (arba) Jūsų inkstų veiklą, Jūsų gydytojas patars, kokio vaisto ir kada galite vartoti. Jeigu abejojate, ar kuris nors iš Jūsų turimų vaistų yra NVNU, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba klinikiniam provizoriui.

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, **pasakykite apie tai savo gydytojui**. Nėštumo metu CIAMBRA vartoti negalima. Jūsų gydytojas su Jumis aptars nėštumo metu vartojamo CIAMBRA keliamą riziką. CIAMBRA gydomos moterys turi naudotis veiksmingu kontracepcijos būdu.

### **Žindymas**

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, pasakykite savo gydytojui. Gydymo CIAMBRA metu žindymą būtina nutraukti.

### **Vaisingumas**

Vyrams gydymo CIAMBRA metu ir 6 mėnesius po gydymo rekomenduojama vaiko nepradėti. Taigi jiems gydymo CIAMBRA metu ir 6 mėnesius po gydymo reikia naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis. Jeigu vaiką norėtumėte pradėti gydymo CIAMBRA metu arba 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Prieš pradėdamas gydymą, Jūs galite kreiptis patarimo dėl spermų saugojimo.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CIAMBRA gali sukelti nuovargį. Vairuodami automobilį ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs.

## **CIAMBRA sudėtyje yra natrio**

Kiekviename 100 mg CIAMBRA flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename CIAMBRA 500 mg flakone yra 54 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti CIAMBRA**

CIAMBRA dozė yra 500 mg kiekvienam kūno paviršiaus kvadratiniam metrui. Jūsų kūno paviršiaus plotui apskaičiuoti pamatuos Jūsų ūgį ir Jus pasvers. Pagal apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą Jūsų gydytojas Jums nustatys tikslią dozę. Priklausomai nuo Jūsų kraujo ląstelių kiekio ir bendrosios būklės gali būti keičiama ši dozė arba atidedamas gydymas. Prieš leidžiant, klinikinis provizorius, slaugytojas arba gydytojas CIAMBRA miltelius ištirpins natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniame tirpale.

CIAMBRA visada infuzuos į vieną iš Jūsų venų. Infuzija truks apie 10 minučių.

CIAMBRA derinant su cisplatina

Reikiamą dozę, apskaičiuotą pagal Jūsų ūgį ir kūno svorį, nustatys gydytojas arba klinikinis provizorius. Cisplatina taip pat infuzuojama į vieną iš Jūsų venų, praėjus apytiksliai 30 minučių po CIAMBRA infuzijos pabaigos. Cisplatinos infuzija truks maždaug 2 valandas.

Paprastai infuzijos Jums bus daromos kas 3 savaitės.

Papildomi vaistai

Kortikosteroidai. Jūsų gydytojas Jums išrašys kortikosteroido tablečių (atitinkančių 4 miligramus deksametazono du kartus per parą), kurių turėsite vartoti parą prieš CIAMBRA infuziją, infuzijos dieną ir parą po jos. Šie vaistai Jums skiriami tam, kad sumažėtų odos reakcijų, kurių gali atsirasti gydymo priešvėžiniais vaistais metu, dažnis ir sunkumas.

Vitaminai. Jūsų gydytojas Jums išrašys per burną vartojamos folio rūgšties (vitaminas) arba polivitaminų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties (350–1000 mikrogramų). Jų turėsite vartoti kartą per parą tol, kol būsite gydomi CIAMBRA. Mažiausiai 5 dozes turite suvartoti per septynias paras prieš pirmą CIAMBRA infuziją. Po paskutinės CIAMBRA dozės infuzijos folio rūgšties vartojimą turite tęsti 21 parą. Be to, savaitės laikotarpiu prieš CIAMBRA infuziją Jums suleis vitamino B<sub>12</sub> (1000 mikrogramų), po to jo leis maždaug kas 9 savaitės (atitinka 3 gydymo CIAMBRA ciklus). Vitamino B<sub>12</sub> ir folio rūgšties Jums skiriama tam, kad susilpnėtų galimas toksinis priešvėžinių vaistų poveikis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją:

- jeigu karščiuojate arba susirgote infekcine liga: kūno temperatūra yra 38 °C arba didesnė, prakaituojate arba turite kitokių infekcijos požymių (kadangi Jūsų kraujyje baltųjų kraujo

- ląstelių kiekis gali būti mažesnis už normalų). Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir sąlygoti mirtį;
- jeigu pradėjote justti krūtinės skausmą arba širdies ritmas yra dažnas;
  - jeigu skauda, paraudo, patino arba išopėjo burnos vidus;
  - jeigu pasireiškė alerginė reakcija: išbėrė odą, ją degina ar peršti arba karščiuojate. Retais atvejais odos reakcijos gali būti sunkios ir sąlygoti mirtį;
  - jeigu atsirado sunkus išbėrimas, niežėjimas ar pūslėjimas (Stevens-Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), kreipkitės į savo gydytoją;
  - jeigu juntate nuovargį, alpstate, be įtampos pradedate dusti arba esate išblyškę (kadangi Jūsų hemoglobino kiekis gali būti mažesnis už normalų);
  - jeigu patiriate kraujavimą iš dantenu, nosies ar burnos arba bet kokį kraujavimą, kuris nesustoja, šlapimas tampa rausvas arba šviesiai rožinis, netikėtai atsiranda mėlynių (kadangi Jūsų trombocitų kiekis gali būti mažesnis už normalų);
  - jeigu pasireiškė staigus dusulys, stiprus krūtinės skausmas arba kosulys, kurio metu atkosėjate kraujingų skreplių (tai gali rodyti kraujo krešulį plaučių kraujagyslėse).

#### Galimas šalutinis CIAMBRA poveikis

*Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 pacientų)*

Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

Mažas hemoglobino kiekis (anemija).

Mažas kraujo plokštelių kiekis.

Viduriavimas.

Vėmimas.

Burnos vidaus skausmas, paraudimas, patinimas arba išopėjimas.

Pykinimas.

Apetito praradimas.

Nuovargis (jėgų nebuvimas).

Odos išbėrimas.

Plaukų slinkimas.

Vidurių užkietėjimas.

Jutimų praradimas.

Inkstų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys.

*Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 pacientų)*

Alerginė reakcija: odos išbėrimas, deginimas ar perštėjimas.

Infekcinė liga, įskaitant sepsį.

Karščiavimas.

Dehidracija.

Inkstų nepakankamumas.

Odos dirginimas ir niežėjimas.

Krūtinės skausmas.

Raumenų silpnumas.

Konjunktyvitas (akių junginės uždegimas).

Skrandžio veiklos sutrikimas.

Pilvo skausmas.

Skonio pojūčio pokytis.

Kepenų veiklos sutrikimas: nenormalūs kraujo tyrimų duomenys.

Ašarojimas.

Padidėjusi odos pigmentacija.

*Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 pacientų)*

Ūminis inkstų nepakankamumas.

Dažnas širdies ritmas.

Stemplės gleivinės uždegimas (jo atvejų buvo gydymo CIAMBRA ar radioaktyviaisiais spinduliais metu).

Kolitas (storosios žarnos gleivinės uždegimas, kurio metu galimas kraujavimas iš žarnyno arba tiesiosios žarnos).  
Intersticinis pneumonitas (plaučių oro maišelių randėjimas).  
Edema (skysčio perteklius organizmo audiniuose, sukeliantis pabrinkimą).  
Gydant CIAMBRA, paprastai jos deriniu su kitais priešvėžiniais preparatais, kai kuriuos pacientus ištiko insultas arba mini insultas (praeinantysis smegenų išemijos priepuolis).  
Pancitopenija (mažas baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekis).  
Radiacinis pneumonitas (su spinduliniu gydymu susijęs plaučių oro maišelių randėjimas) gali pasireikšti pacientams, kuriems spindulinis gydymas taikomas prieš gydymą CIAMBRA, jo metu arba po jo.  
Galūnių skausmas, žema temperatūra ir spalvos pokyčiai.  
Kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėse (plaučių embolija).

*Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1 000 pacientų)*

Švitinimo sukeltos odos reakcijos (odos išbėrimo, panašaus į sunkų nudegimą nuo saulės) atsinaujinimas, kuris anksčiau radioaktyviaisiais spinduliais švitintame odos plote gali atsirasti praėjus kelioms paroms arba metams po švitinimo.  
Pūslinis sutrikimas (odos ligos, pasireiškiančios pūslėjimu), įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę.  
Imuninės kilmės hemolizinė anemija (antikūnų sukeltas raudonųjų kraujo ląstelių irimas).  
Hepatitas (kepenų uždegimas).  
Anafilaksinis šokas (sunki alerginė reakcija).

*Nežinomas – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis*

Apatinių galūnių patinimas, pasireiškiantis su skausmu ir paraudimu.  
Padidėjęs šlapimo kiekis.  
Troškulys ir padidėjęs vandens suvartojimas.  
Hipernatremija – padidėjęs natrio kiekis kraujyje.  
Odos uždegimas, daugiausiai apatinių galūnių patinimas, skausmas ir paraudimas.

Jums gali atsirasti bet kuris iš minėtų simptomų ar sutrikimų. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš išvardyto šalutinio poveikio, turite kuo greičiau pasakyti savo gydytojui.  
Jeigu dėl kurio nors šalutinio poveikio nerimaujate, pasitarkite su savo gydytoju.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt) esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt), taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).  
Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti CIAMBRA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Įrodyta, kad infuzinio pemetreksedo tirpalo, laikomo 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 valandas. Ištirpintą preparatą reikia nedelsiant naudoti infuziniam tirpalui ruošti. Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo, tačiau ilgiau nei 24 valandas 2 °C–8 °C arba 15 °–25 °C temperatūroje laikyti negalima.

Paruoštą tirpalą galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą tirpalą būtina sunaikinti, laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **CIAMBRA sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra pemetreksedas.

CIAMBRA 100 mg. Kiekviename flakone yra 100 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

CIAMBRA 500 mg. Kiekviename flakone yra 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Miltelius ištirpinus, tirpale pemetreksedo yra 25 mg/ml. Prieš leidžiant, sveikatos priežiūros specialistas tirpalą turi praskiesti.

- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), vandenilio chlorido rūgštis (pH korekcijai) ir natrio hidroksidas (pH korekcijai) (žr. 2 skyrių „CIAMBRA sudėtyje yra natrio“).

### **CIAMBRA išvaizda ir kiekis pakuotėje**

CIAMBRA yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami flakonais. Milteliai yra balti arba balkšvi, liofilizuoti.

Kiekvienoje CIAMBRA pakuotėje yra vienas CIAMBRA stiklinis flakonas su chlorbutilo gumos kamščiu ir hermetišku aliumininu užsandarinimu su nuplėšiamuoju dangteliu. Flakonas yra įpakotas į plastikinį apvalkalą. Kiekviename flakone yra 100 mg arba 500 mg pemetreksedo (pemetreksedo dinatrio hemipentahidrato pavidalu).

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

### **Registruotojas ir gamintojas**

#### *Registruotojas*

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

#### *Gamintojas*

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotojo atstovą



<b>Austrija:</b>	A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0
<b>Belgija:</b>	Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
<b>Bulgarija:</b>	Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950
<b>Kipras:</b>	MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
<b>Čekijos Respublika:</b>	Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
<b>Vokietija:</b>	Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
<b>Danija:</b>	Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
<b>Estija:</b>	OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
<b>Ispanija:</b>	Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
<b>Suomija:</b>	Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
<b>Prancūzija:</b>	MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
<b>Graikija:</b>	MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
<b>Kroatija:</b>	Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 36
<b>Vengrija:</b>	Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
<b>Airija:</b>	A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
<b>Islandija:</b>	Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
<b>Italija:</b>	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
<b>Lietuva:</b>	UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947
<b>Liuksemburgas:</b>	Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
<b>Latvija:</b>	SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
<b>Malta:</b>	Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
<b>Norvegija:</b>	Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
<b>Nyderlandai:</b>	Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
<b>Lenkija:</b>	Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
<b>Portugalija:</b>	A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
<b>Rumunija:</b>	Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
<b>Švedija:</b>	Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel : +352 264976
<b>Slovakija:</b>	Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
<b>Slovenija:</b>	Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
<b>Jungtinė Karalystė:</b>	A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

#### **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu bei jo atliekų tvarkymo instrukcija

1. Intraveninei infuzijai pemetreksedą reikia tirpinti ir skiesti aseptinėmis sąlygomis.
2. Reikia apskaičiuoti CIAMBRA dozę ir reikiamą flakonų kiekį. Kiekviename flakone yra pemetreksedo perviršis, kad būtų galima paimti nurodytą kiekį.
3. CIAMBRA 100 mg:

100 mg flakono turinį reikia tirpinti 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Taip tirpinant gaunamas tirpalas, kuriame pemetreksedo yra 25 mg/ml.

CIAMBRA 500 mg:

500 mg flakono turinį reikia tirpinti 20 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Taip tirpinant gaunamas tirpalas, kuriame pemetreksedo yra 25 mg/ml.

Kiekvieną flakoną švelniai sukioti, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, geltonas arba žalsvai geltonas. Spalva preparato kokybei įtakos neturi. Paruošto tirpalo pH yra 6,6–7,8. **Tirpalą būtina praskiesti.**

4. Reikiamą paruošto pemetreksedo tirpalo kiekį reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo, kuriame konservantų nėra. Praskiestą tirpalą į veną reikia infuzuoti 10 minučių.
5. Pemetreksedo infuziniam tirpalui, paruoštam taip, kaip nurodyta anksčiau, infuzuoti tinka polivinilchlorido ir poliolefino infuzinės sistemos ir infuziniai maišeliai. Pemetreksedas nedera su skiedikliais, kuriuose yra kalcio, įskaitant Ringerio laktato injekcinį tirpalą ir Ringerio injekcinį tirpalą.
6. Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu medžiagos dalelių yra, vartoti negalima.
7. Paruoštas pemetreksedo tirpalas tinka vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**Atsarumo priemonės ruošiant ir infuzuojant tirpalą.** Kaip ir kitų galimai toksiškų priešvėžinių preparatų atveju, infuzinį pemetreksedo tirpalą reikia ruošti ir infuzuoti atsargiai. Rekomenduojama muvėti pirštines. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant odos, ją tuoj pat būtina kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu pemetreksedo tirpalo patenka ant gleivinės, ją reikia gerai nuplauti vandeniu. Pemetreksedas pūslių nesukelia. Pemetreksedo ekstravazacijos atveju specifinio priešnuodžio nėra. Buvo pranešta apie kelis pemetreksedo ekstravazacijos atvejus, kurių tyrėjas sunkiais nevertino. Ekstravazaciją reikia gydyti įprastinėmis lokaliomis priemonėmis, kaip ir kitų pūslių nesukeliančių vaistinių preparatų atveju.

**IV PRIEDAS**

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)  
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) pemetreksedo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Periodinės pemetreksedo vartojimo peržiūros metu buvo pastebėta daug pigmentacijos sutrikimo atvejų ir šių sutrikimų atsiradimo dažnis yra dažnas. Remiantis originalaus vaistinio preparato duomenimis, buvo nustatytas 141 pigmentacijos sutrikimų atvejis, pavyzdžiui pernelyg didelė pigmentacija (n = 48) ir pigmentacijos sutrikimai, neklasifikuojami kitur (n = 80), dažniausiai tai buvo juodos spalvos arba padidėjusi pigmentacija, be to, dauguma atvejų toks sutrikimas išnyko, nutraukus pemetreksedo vartojimą, ir vėl atsirado, atnaujinus pemetreksedo vartojimą. Tai patvirtina ir klinikinio tyrimo duomenys. Taigi, yra pakankamai duomenų, rodančių priežastinį ryšį tarp pemetreksedo vartojimo ir pernelyg didelės pigmentacijos. Todėl atitinkamai atnaujinamas PCS 4.8 skyrius, kartu atliekant atitinkamus pakeitimus pakuotės lapelyje.

Gauta daug pranešimų apie celiulito, pseudoceliulito, dermatito ir dermohipodermito atvejus, kurių dažnis nežinomas. Remiantis originalaus vaistinio preparato duomenimis, nustatyta 91 celiulito, 42 dermatito, 13 dermohipodermito ir 3 pseudoceliulito atvejai. Taigi, yra pakankamai duomenų, rodančių priežastinį ryšį tarp pemetreksedo vartojimo ir infekcinių ar neinfekcinių dermos, hipodermos ir (arba) poodinio audinio sutrikimų, įskaitant ūmų bakterinį dermohipodermitą, celiulitą, pseudoceliulitą ir dermatitą. Todėl atitinkamai atnaujinamas PCS 4.8 skyrius, kartu atliekant atitinkamus pakeitimus pakuotės lapelyje.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl pemetreksedo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra pemetreksedo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų).