

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Armisarte 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra (ml) sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetrexedum) (pemetreksedidihappona).

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 34 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 850 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen liuos.

pH on välillä 7,0 ja 8,0.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Pemetreksedi on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiahoitoa, ja kun leikkaushoito ei ole mahdollinen.

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Pemetreksedi on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Pemetreksedi on tarkoitettu monoterapiana ylläpitohoidoksi välittömästi platinapohjaisen kemoterapian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ole edennyt ensilinjan hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pemetreksedi on tarkoitettu monoterapiana toisen linjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Pemetreksediä saa antaa vain syövän kemoterapian antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### *Pemetreksedin ja sislplatiinin yhdistelmähoito*

Pemetreksedin suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sislplatiinin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sislplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. tarkat annosteluohjeet sislplatiinin valmisteyhteenvedosta).

### *Pemetreksedi-monoterapia*

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiiseen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, pemetreksedin suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

### *Esilääkitys*

Ihoreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidin tulee vastata 4 mg deksametasoniannosta suun kautta kahdesti päivässä (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksediä saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350-1000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B<sub>12</sub>-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B<sub>12</sub>-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

### *Seuranta*

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista:

Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC)  $\geq 1500$  solua/mm<sup>3</sup> ja trombosyytit  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 45$  ml/min.

Kokonaisbilirubiini  $\leq 1,5$  x normaaliarvon yläraja. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT)  $\leq 3$  x normaaliarvon yläraja. AFOS, ASAT ja ALAT  $\leq 5$  x normaaliarvon yläraja ovat hyväksyttäviä arvoja, mikäli maksassa on etäispesäkkeitä.

### *Annoksen muuttaminen*

Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiri) tai ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan varmistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan annosta pienennetään taulukoissa 1, 2 ja 3 annettujen suositusten mukaisesti, jotka pätevät kun pemetreksediä käytetään yksin tai yhdessä sislplatiinin kanssa.

<b>Taulukko 1 Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) JA sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus</b>	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) < 500 /mm <sup>3</sup> ja trombosyyttimäärän alin arvo ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm <sup>3</sup> riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm <sup>3</sup> ja potilaalla on verenvuoto riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän <sup>a</sup> alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä pemetreksediä että sisplatiinia)

<sup>a</sup>Vastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuuskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC) (versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta ≥ 2

Jos potilaalle kehittyy vähintään asteen 3 ei-hematologista toksisuutta (paitsi neurotoksisuus), pemetreksedi-hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

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

<sup>a</sup>National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

<sup>b</sup>Paitsi neurotoksisuus

Mikäli neurotoksisuutta esiintyy, pemetreksedin ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

<b>Taulukko 3 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus</b>		
<b>Yleiset toksisuuskriteerit (CTC<sup>a</sup>-aste)</b>	<b>pemetreksediannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup>National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

Pemetreksedi hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy hematologista tai ei-hematologista asteen 3 tai 4 toksisuutta sen jälkeen, kun annosta on pienennetty kahdesti. Hoito lopetetaan välittömästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

## *Erityisryhmät*

### *Iäkkäät*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla olisi suurempi haittatapahtumien riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä.

### *Pediatriset potilaat*

Pemetreksedin käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

(standardi cockcroftin ja gaultin kaava tai Tc99m-DPTA seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus): pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $\geq 45$  ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 45$  ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

ASAT-, ALAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen sekä pemetreksedin farmakokinetiikan välillä ei havaittu yhteyttä. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, kuten bilirubiini  $> 1,5$  x normaaliarvon yläraja ja/tai aminotransferaasit  $> 3,0$  x normaaliarvon yläraja (ei maksametastaaseja) tai  $> 5,0$  x normaaliarvon yläraja (maksametastaaseja), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

## Antotapa

Armisarte annetaan laskimoon. Se annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetreksedin käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Armisarten laimennusohjeet ennen käyttöä ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8), myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle  $\geq 1500$  solua/mm<sup>3</sup> ja trombositariarvo tasolle  $\geq 100\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombositariarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B<sub>12</sub>-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta sekä asteen 3/4 hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden (kuten neutropenia, kuumeinen neutropenia ja asteen 3/4 neutropenia, johon liittyi infektio) vähenemistä. Siksi pemetreksedihoitoa saaville potilaille annetaan foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

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

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole tutkittu riittävästi. Siksi pemetreksedin käyttöä ei suositella potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min (ks. kohta 4.2).

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min), tulee välttää steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kuten ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon (> 1,3 g/vrk) ottamista 2 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joille voidaan aloittaa pemetreksedihoito, tulee keskeyttää pitkän puoliintumisajan omaavien steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ottaminen vähintään 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja vähintään 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Vakavia munuaisiin kohdistuvia haittatapahtumia mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta on ilmoitettu liittyneen pemetreksedihoitoon sekä käytettäessä sitä ainoana lääkkeenä, että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Monilla potilailla, joille ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoille altistavia vaaratekijöitä kuten dehydraatio tai korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

Poikkeavan nesteen kertymisen (esim. pleuraeffuusio, askites) vaikutus pemetreksediin ei ole täysin selvillä. Faasin 2 tutkimuksessa 31 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain ja stabiili nestekertymä, ei ilmennyt eroja pemetreksedin annoksen mukaan vakioiduissa plasmapitoisuuksissa tai puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymää. Näin ollen nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmähoidolla on gastrointestinaalista toksisuutta, ja vaikeaa nestehukkaa on havaittu. Siksi potilaille tulee antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja/tai sen jälkeen.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtumia on raportoitu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisisä tutkimuksissa, ja yleensä ne ovat esiintyneet jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikentyminen on syöpäpotilailla yleistä. Siksi elävien, heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. Kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana (ks. kohta 4.6).

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoitoon jälkeen. Näiden potilaiden suhteen tulee olla erityisen valppaana. Lisäksi tulee olla varovainen, kun näille potilaille käytetään muita sädeherkistäjiä.

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa viikkoja tai vuosia aikaisemmin.

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

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten vaikuttavien aineiden käyttö (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit, platinayhdisteet, siklosporiini) voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiniinipuhdistumaa tulee tarpeen mukaan seurata huolellisesti.

Muiden tubulusten kautta erittyvien aineiden (esim. probenesidi, penisilliini) samanaikainen käyttö voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä aineita käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa. Kreatiniinipuhdistumaa tulee tarpeen mukaan seurata huolellisesti.

Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 80$  ml/min) isot annokset steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, kuten ibuprofeeni  $> 1600$  mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappo ( $> 1,3$  g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin puhdistumaa ja siten lisätä pemetreksedin haittatapahtumia. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, jos pemetreksedin kanssa käytetään samanaikaisesti suuria annoksia NSAID-lääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 80$  ml/min).

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min) samanaikaisen suuriannoksisen NSAID-lääkkeen (kuten ibuprofeeni) tai asetyylisalisyylihapon käyttöä pemetreksedin kanssa tulee välttää 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin, rofekoksibin ja pemetreksedin yhteiskäytön vaikutuksia ei tunneta. Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, tulee keskeyttää näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö vähintään 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja vähintään 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos NSAID-lääkkeiden ja pemetreksedin samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden, erityisesti myelosuppression ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta.

Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi CYP3A:n, CYP2D6:n, CYP2C9:n, ja CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvien vaikuttavien aineiden metabolista puhdistumaa.

##### Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

Syöpäpotilailla on suurentunut tromboosiriski, joten antikoagulanttihoitoa annetaan usein. Suuret yksilökohtaiset vaihtelut koagulaatiostatuksessa taudin aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syövän kemoterapian mahdolliset yhteisvaikutukset vaativat tiheämpää INR-arvon seurantaa, mikäli potilaalle päätetään antaa antikoagulanttihoitoa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: keltakuumerokote: fataalin yleistyneen rokotetaudin riski (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella: elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote, jonka samanaikainen käyttö on vasta-aiheista): systeemisen, mahdollisesti fataalin taudin riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuolilyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

### Raskaus

Pemetreksedin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin raskaudenaikaisen käytön epäillään voivan aiheuttaa vakavia syntymävikoja. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidin tarpeita ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pemetreksedi rintamaitoon ihmisellä, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoon ajaksi (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pemetreksedillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli sitä esiintyy.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoidossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsuppressio ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombosytopeniana. Ruoansulatuskanavaan liittyviä vaikutuksia ovat ruokahalun puute, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, faryngiitti, mukosiitti ja stomatiitti. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonneet aminotransferaasit, hiusten lähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

### Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ) ja yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).



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

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> lisäksi hengitysvajaus

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

<sup>f</sup> pääasiassa alaraajoissa

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, trombositopenia, mukosiitti, sensorinen polyneuropatia ja ihottuma. Odotettavissa olevia yliannostuskomplikaatioita ovat luuydinsuppressio, joka ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana. Lisäksi voi esiintyä infektioita, joihin voi liittyä kuumetta, ripulia ja/tai mukosiittia. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja pitää seurata ja antaa tukihoidoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä tulee harkita pemetreksedyliannostuksen hoidossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, foolihappoanalogit, ATC-koodi: L01BA04

Pemetreksedi on monikohteinen antifolaattisyöpälääke, joka vaikuttaa häiritsemällä solun replikaation kannalta välttämättömiä, folaatista riippuvia metabolisia prosesseja.

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

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

Euroopan lääkevirasto on hyväksytyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pemetreksedin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

### Kliininen teho

#### Mesoteliooma

Satunnaistettu, sokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus (EMPHACIS) pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmästä verrattuna pelkkään sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, osoitti, että pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneilla potilailla elossaolon mediaani oli kliinisesti merkittävästi 2,8 kuukautta pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneilla potilailla.

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkevalmisteryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

**Taulukko 5. Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesotelioomassa**

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 226)	Sisplatiini (N = 222)	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 168)	Sisplatiini (N = 163)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-arvo*	0,020		0,051	
Kasvaimen etenemiseen kuluneen ajan mediaani (kk) (95 % CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-arvo*	0,001		0,008	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (kk) (95 % CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-arvo*	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprosentti** (95 % CI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fisherin eksakti p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

\* p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

\*\*pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167)

Keuhkosyövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioomaan liittyvien kliinisesti relevanttien oireiden (kipu ja hengenahdistus) suhteen pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden ryhmään (218 potilasta). Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin

tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä hoidon aikana.

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksedi annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprocentti oli 14,1 %.

#### *Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin doketakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaatinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksediä saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n=283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun doketakseliä saaneilla potilailla (ITT n=288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin doketakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluista keuhkosityöpää, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen (n=399; 9,3 versus 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p=0,047). Doketakseli tehoi paremmin potilaille, joilla on levyepiteelikarsinoma (n=172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 1,56; 95 % luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilin suhteen.

Rajalliset kliiniset tiedot erillisistä, kontrolloiduista, satunnaistetuista vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että tulokset, jotka kuvaavat pemetreksedin tehoa (OS, PFS) ovat samanlaiset riippumatta siitä, onko potilas saanut aikaisemmin hoitoa doketakselilla (n = 41) vai ei (n = 540).

#### **Taulukko 6. Pemetreksedin teho vs. doketakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä – ITT-populaatio**

	<b>Pemetreksedi</b>	<b>Doketakseli</b>
<b>Elossaoloaika (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaanille	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR		0,9
▪ 95 % CI HR:lle		(0,82 – 1,20)
▪ Ei-huonommuuden p-arvo (HR)		0,226
<b>Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
<b>Vaste (n: vastearvioitu)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vasteprocentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

Lyhenteet: CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; ITT = hoitoaikomus; n = populaation koko.

#### *Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (AC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaatinen (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (intention to treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset

ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84 – 1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

Tehoa arvioitiin primaarisen muuttujan suhteen ITT-populaatiossa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. Kun tehokkuusanalyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että AC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiovapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) hoitoryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0–31,4) hoitoryhmässä gemsitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

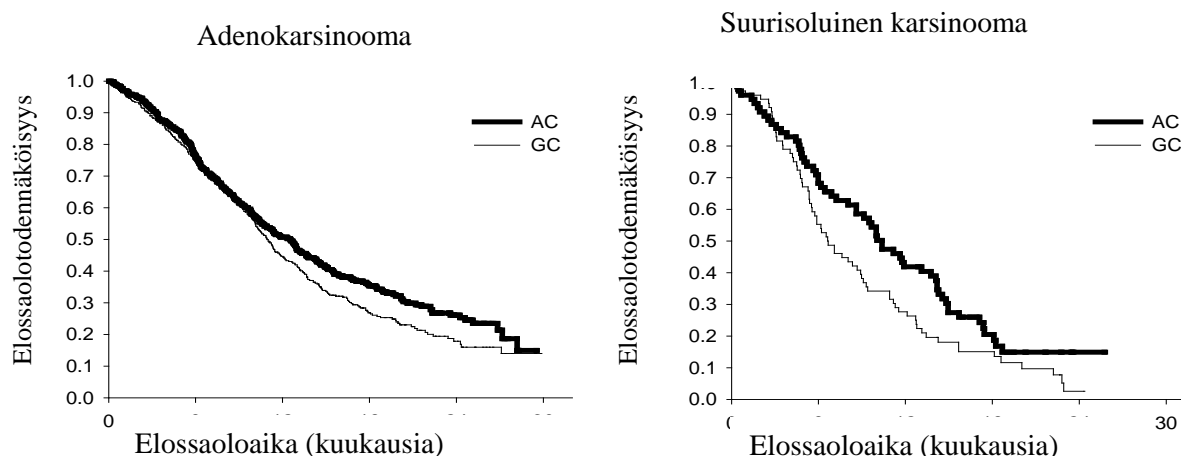
**Taulukko 7. Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät**

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)		Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo		
	pemetreksedi + sisplatiini	Gemsitabiini + sisplatiini				
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarsinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisoluisen (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelinen (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Lyhenteitä: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitoaikomus; N = populaation kokonaismäärä.

<sup>a</sup>Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (noninferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on noninferiorityä osoittava raja-arvo (p < 0,001).

## Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



Erilaisilla histologisilla alaryhmillä ei todettu olevan kliinistä merkitystä verrattaessa pemetreksedi+sisplatiinihoitoa saavien potilaiden turvallisuuteen liittyviä tuloksia.

Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %,  $p < 0,001$ ), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %,  $p < 0,001$ ), trombosyyttisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %,  $p=0,002$ ), erytropoietiinia / darbopoeitiinia (10,4 % versus 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF-valmisteita (3,1 % versus 6,1 %,  $p=0,004$ ) ja rautavalmisteita (4,3 % versus 7,0 %,  $p=0,021$ ).

### *Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito*

#### JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedin ylläpitohoidon ( $n=441$ ) tehoa ja turvallisuutta plaseboon ( $n=222$ ). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoitoa.

Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai doketakseliin. Pemetreksedi ei ollut mukana ensilinjan yhdistelmähoidoissa.

Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ECOG-luokituksessa. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sairauden etenemisen toteamiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksedi ylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai  $\geq 6$  pemetreksedi -sykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai  $\geq 10$  pemetreksedi -sykliä.

Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedi haarassa plaseboon verrattuna ( $n=581$ , riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta ja plasebohaarassa 2 kuukautta) (riskisuhde 0,60, 95 % CI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Potilaista otettujen kuvantamistutkimusten riippumattoman tahon arviointi vahvisti tutkijoiden arvion progressiovapaasta elossaoloajasta. Mediaanielossaoloaika koko populaatiossa ( $n=663$ ) oli 13,4 kuukautta pemetreksedihaarassa ja 10,6 kuukautta plasebohaarassa, riskisuhde 0,79 (95 % CI: 0,65–0,95,  $p < 0,01192$ ).

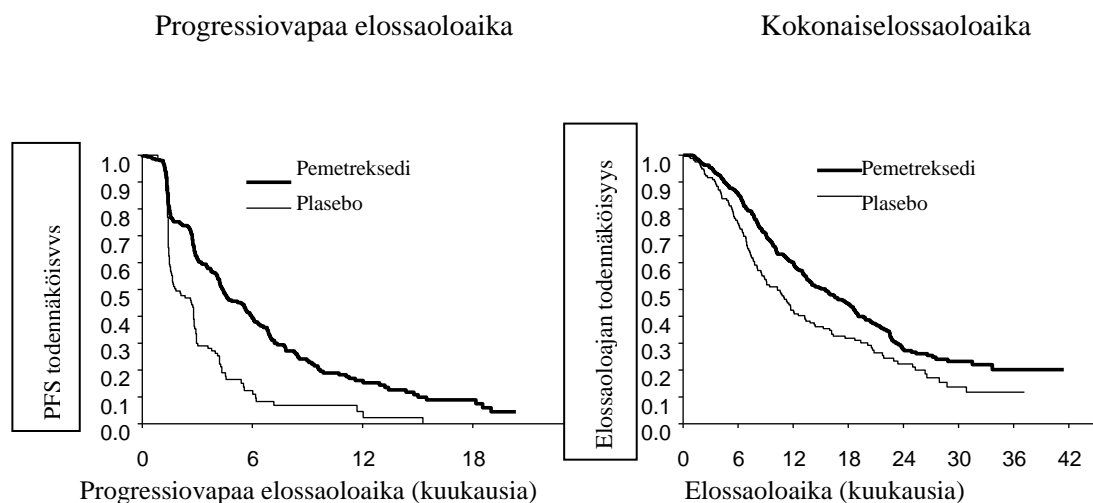
Yhtenevästi muiden pemetreksedi tutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ( $n=430$ , riippumattoman tahon arviointi) PFS:n mediaani oli pemetreksedi haarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47, 95 % CI: 0,37–0,60,  $p=0,00001$ . Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ( $n=481$ ) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedi-haarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70 95 % CI: 0,56–0,88  $p=0,002$ ). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli

histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedi-haarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71 95 % CI: 0,56–0,88 p=0,002).

Histologialtaan pääosin levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiovapaassa elinajassa (PFS) ja kokonaiselossaoloajassa (OS) saadut tulokset eivät viittaa pemetreksedin paremmuuteen plaseboon nähden.

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

### **JMEN: Kaplan-Meierin kuvaajat: Progressiovapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), pemetreksedi vs. plasebo potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC)**



### **PARAMOUNT**

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n=359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n=180) jatkettuna ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai plaseboa jatkettuna ylläpitohoitona.

Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Jatkettuun ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoitokseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai  $\geq 6$  sykliä pemetreksedin jatkettua ylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedi-sykliä.

Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedi-haarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n=472, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI=0,51-0,81, p=0,0002). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta.



Satunnaistetuilla potilailla pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani oli pemetreksedi -haarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 %, CI=0,47-0,74).

pemetreksedi /sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen, pemetreksedi -ylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96, p=0,0195). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedi-haaran potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %.

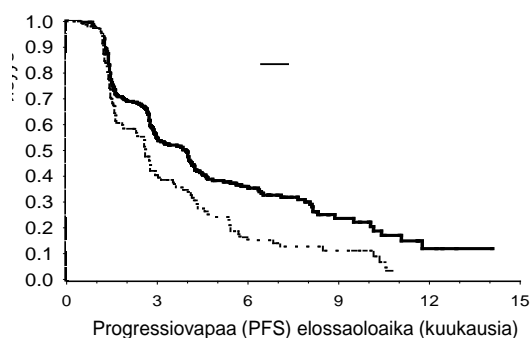
Pemetreksedi -valmisteen suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (mukaan lukien taudin levinneisyysaste, ensilinjan hoitovaste, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaika ja progressiovapaata elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedi -haaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %).

Pemetreksedi /sisplatiini ensilinjan hoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedi -haarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96).

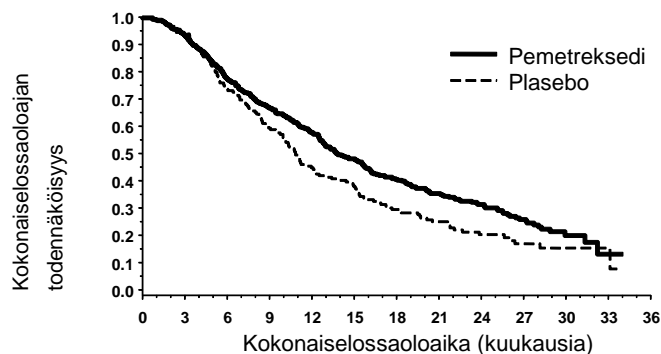
Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedi -haaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

**PARAMOUNT: Kaplan-Meierin kuvaajat: Progressiovapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) pemetreksedi vs. plasebo jatkettu ylläpitohoitotutkimus potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC) (laskettu randomisoinnista)**

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosykliden ajan.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Pemetreksedin anto uroshiirille aiheutti lisääntymistoksisuutta, joka ilmeni hedelmällisyyden heikkenemisenä ja kivesatrofiana. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Trometamoli (pH:n säätöön)  
Sitruunahappo  
Metioniini  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos. Muita yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, joten tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Armisarte sisältää trometamoliamapuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Huuhtelet annosteluletkut Armisarte-annoksen jälkeen.

### 6.3 Kestoaika

#### Avaamaton injektio

18 kuukautta

#### Laimennettu liuos

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia huoneenlämmössä ja 7 päivää jääkaappilämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, muu käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 – 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tyypin 1 bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki polypropyleenisuojuksella. Injektiopullot voivat olla pakattu suojakalvoon tai voivat olla ilman suojakalvoa.

### Pakkauskoot

- 1 x 4 ml injektiopullo (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml injektiopullo (500 mg/20 ml)
- 1 x 34 ml injektiopullo (850 mg/34 ml)
- 1 x 40 ml injektiopullo (1000 mg/40 ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Armisarte-injektiopullojen lukumäärä.
3. Armisartea tulee laimentaa ainoastaan 5 % :lla glukoosiliuoksella (säilytysaineeton). Oikea määrä pemetreksedi-konsentraattia tulee laimentaa 100 ml:aan 5%:lla glukoosiliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
4. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
6. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöönvalmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkija ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/15/1063/001  
EU/1/15/1063/002  
EU/1/15/1063/003  
EU/1/15/1063/004

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2016  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Kroatia

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur, 10  
20014  
Nerviano, Milano  
Italia

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
RO-011171 Bukarest  
Romania

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

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

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

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ei sovelleta.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei sovelleta.

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



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **PAKKAUSTYYPPI: PAHVIKOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Armisarte 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
pemetreksedi

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

Yksi millilitra (ml) konsentraattia sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 34 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 850 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

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

Apuaineet: Trometamoli, vedetön sitruunahappo, metioniini, ja injektionesteisiin käytettävä vesi

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

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

4 ml injektiopullo

20 ml injektiopullo

34 ml injektiopullo

40 ml injektiopullo

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

Laskimonsisäiseen käyttöön laimentamisen jälkeen.  
Tulee laimentaa ainoastaan 5 %:lla glukoosiliuoksella.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Sytostaatti

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1063/001 4 ml injektiopullo

EU/1/15/1063/002 20 ml injektiopullo

EU/1/15/1063/004 34 ml injektiopullo

EU/1/15/1063/003 40 ml injektiopullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Armisarte 25 mg/ml steriili konsentraatti  
pemetrexedum  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

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

100 mg/4 ml

**6. MUUTA**

Sytostaatti

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Armisarte 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
pemetreksedi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

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

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

**6. MUUTA**

Sytostaatti

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Armisarte 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** pemetreksedi (pemetrexedum)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Armisarte on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Armisartea
3. Miten Armisartea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Armisarten säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

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

Armisarte on syöpälääke. Sen vaikuttava aine on pemetreksedi. Pemetreksedi kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan foolihapponalologeiksi ja se vaikuttaa häiritsemällä solun jakaantumisen kannalta välttämättömiä prosesseja.

Armisarte on tarkoitettu pahanlaatuisen keuhkopussin kasvaimen, mesoteliooman hoitoon, ja sitä annetaan yhdessä toisen syöpälääkkeen sisplatiinin kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa.

Armisartea voidaan myös antaa yhdessä sisplatiinilääkkeen kanssa pitkälle edennyttä keuhkosyöpää sairastavien potilaiden alkuhoidoksi.

Armisartea voidaan määrätä pitkälle edenneeseen keuhkosyöpään, johon on saatu hoitovaste tai sairaudentila on pääosin muuttumaton ensilinjan kemoterapian jälkeen.

Armisarte on tarkoitettu myös pitkälle edennyttä keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joiden sairaus on edennyt muun ensilinjan kemoterapian jälkeen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Armisartea**

##### **Älä käytä Armisartea**

- jos olet allerginen (yliherkkä) pemetreksedille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät, sinun on lopetettava imetys Armisarte- hoidon ajaksi
- jos olet hiljattain saanut tai olet saamassa keltakuumerokotuksen.

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

Keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Armisartea.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Armisarte ei ehkä sovi sinulle.

Sinulta otetaan verinäytteitä ennen jokaista infuusiota sen arvioimiseksi, toimivatko munuaisesi ja maksasi riittävän hyvin ja onko sinulla riittävästi verisoluja, jotta voit saada Armisartea. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon yleisen terveydentilasi ja huonojen veriarvojen



perusteella. Jos saat myös sisplatiinia, lääkäri varmistaa, että nestetasapainosi on riittävän hyvä ja että saat asianmukaista hoitoa ennen sisplatiinin antoa ja sen jälkeen oksentelun ehkäisemiseksi.

Kerro lääkärillesi, jos olet saanut tai piakkoin saamassa sädehoitoa, koska tällöin Armisarte-hoidon yhteydessä voi ilmetä sädereaktio joko pian hoidon jälkeen tai viiveellä.

Jos sinut on äskettäin rokotettu, kerro siitä lääkärillesi, koska tähän voi liittyä haitallisia vaikutuksia Armisarten kanssa.

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

Jos keuhkojesi ympärille on kertynyt nestettä, lääkäri saattaa päättää poistaa nesteen ennen Armisarten antamista.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille eikä nuorille, sillä tästä lääkkeestä ei ole kokemusta alle 18-vuotiaiden lapsien ja nuorien hoidossa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Armisarte**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien tulehduskipulääkkeitä (esim. turvotukseen), esimerkiksi steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien itsehoitolääkkeet (esim. ibuprofeeni). Erityyppisten NSAID-lääkkeiden vaikutuksen kesto vaihtelee. Lääkärisi kertoo sinulle, mitä lääkkeitä voit käyttää ja milloin Armisarte- infuusion aiotun antopäivän ja/tai munuaistoiminnan perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuuluuko jokin käyttämästäsi lääkkeistä NSAID-lääkkeisiin, kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kuten muutkin kemoterapia lääkkeitä, Armisartea ei suositella annettavaksi samanaikaisesti elävien, heikennettyjen rokotteiden kanssa. Inaktiivisia rokotteita tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan.

### **Raskaus**

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **kerro siitä lääkärillesi**. Armisartea ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustele kanssasi Armisarte-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Armisarte-hoidon aikana.

### **Imettäminen**

Jos imetat, kerro siitä lääkärillesi.

Imettäminen on keskeytettävä Armisarte-hoidon ajaksi.

### **Hedelmällisyys**

Miehiä neuvotaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä Armisarte-hoidon lopettamisesta ja näin ollen käyttämään tehokasta ehkäisyä tuona ajanjaksona. Jos haluaisit siittää lapsen Armisarte-hoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista. Halutessasi kysy neuvoa siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Armisarte saattaa aiheuttaa väsymystä. Ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

## **3. Miten Armisartea käytetään**

Armisarte 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten annetaan sinulle aina terveydenhuollon ammattilaisen annostelevana. Armisarte-annos on 500 mg/m<sup>2</sup> (kehon pinta-ala). Sinulta mitataan pituus ja paino kehon pinta-alan määrittämiseksi. Lääkäri käyttää kehon pinta-alaa sopivan annoksen määrittämiseksi. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi ja yleisen terveydentilasi

perusteella. Sairaala-apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa Armisarte- konsentraatin 5%:een glukoosi-injektionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

Saat Armisarte-valmisteen aina laskimoinfuusiona. Infuusio kestää noin 10 minuuttia.

Kun Armisartea käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa:

Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Armisarte-infuusion jälkeen. Sisplatiini-infuusio kestää noin 2 tuntia.

Saat infuusion yleensä 3 viikon välein.

Muut lääkkeet:

Kortikosteroidit: lääkäri määrää sinulle steroiditabletteja (vastaten 4 mg deksametasonia kahdesti päivässä), joita sinun tulee ottaa Armisarte-hoitoa edeltävänä päivänä, hoitopäivänä ja hoidon jälkeisenä päivänä. Tämän lääkkeen tarkoitus on vähentää syöpälääkityksen aikana mahdollisesti esiintyvien ihoreaktioiden esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

Vitamiinilisä: lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiini) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350-1 000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Armisarte-hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Armisarte-annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Armisarte-annoksen jälkeen. Saat myös B<sub>12</sub>-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Armisarten antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Armisarte-hoitosykliä). Saat B<sub>12</sub>-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

Sinun oloasi seurataan tarkasti hoidon aikana. Tästä johtuen sinulta otetaan säännöllisesti verikokeita maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Annostasi saatetaan muuttaa tai hoitoa viivästyttää riippuen näiden kokeiden tuloksista.

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- Kuume tai infektio (yleinen): jos ruumiinlämpösi on 38 °C tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosasi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).
- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirvelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosasi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosasi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä).

- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Armisarte-valmisteen hättävää vaikutuksia voivat olla:

*Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)*

- infektio,
- nielutulehdus (kurkkukipu),
- matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu),
- matalat valkosoluarvot,
- matala hemoglobiini,
- kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa,
- ruokahalun puute,
- oksentelu,
- ripuli,
- pahoinvointi,
- ihottuma,
- ihon hilseily,
- epänormaalit veri-arvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä,
- uupumus (väsymys).

*Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)*

- veren infektio,
- kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu),
- matala verihiutaleiden määrä,
- allerginen reaktio,
- nestehukka,
- makuaistin muutokset,
- vaurioita liikehermoissa, mikä saattaa aiheuttaa lihasten heikkoutta ja surkastumista (menetystä) ensisijaisesti käsivarsissa ja jaloissa,
- vaurioita tuntohermoissa, mikä saattaa aiheuttaa tuntoaistin heikkenemistä, polttavaa kipua, epävakaita askellusta,
- huimaus,
- sidekalvon (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) tulehdus tai turvotus,
- kuivat silmät,
- vetistävät silmät,
- kuiva sidekalvo (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) ja kuiva sarveiskalvo (pupillin ja iiriksen läpinäkyvä etuosa),
- silmäluomien turvotus,
- silmävaivat kuten kuivuminen, kyynelheittäminen, ärsytys ja /tai kipu,
- sydämen vajaatoiminta (tila, joka vaikuttaa sydänlihaksen pumppausvoimaan),
- sydämen rytmihäiriöt,
- ruoansulatushäiriöt,
- ummetus,
- vatsakipu,
- maksa: veren maksa-arvojen kohoaminen,
- lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus,
- ihon kutina,
- kehon ihottuma, jossa rengasmaisia ihomuutoksia
- hiustenlähtö,
- nokkosihottuma,
- munaiset lakkaavat toimimasta,
- munuaisten toiminnan väheneminen,
- kuume,
- kipu,
- kehon nesteiden ylimäärä, aiheuttaa turvotusta,

- rintakipu,
- tulehdus ja haavaumia ruoansulatuskanavan limakalvolla.

*Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)*

- puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen,
- aivohalvaus,
- tietynlainen aivohalvaus, jossa aivojen valtimot tukkeutuvat,
- kallonsisäinen verenvuoto,
- angina pectoris (rintakipu, aiheutuu veren virtauksen vähenemisestä sydämeen),
- sydänkohtaus,
- sepelvaltimoiden kaventuminen tai tukkeutuminen,
- epänormaali sydänrytmi,
- puutteellinen verenvirtaus raajoihin,
- keuhkovaltimon tukkeuma,
- hengitysvaikeuksia johtuen keuhkojen limakalvon tulehduksesta ja arpeutumisesta,
- kirkkaanpunainen verenvuoto peräaukosta,
- verenvuoto ruoansulatuskanavasta,
- suolen repeämä,
- ruokatorven limakalvon tulehdus,
- paksusuolen limakalvon tulehdus, mihin saattaa liittyä verenvuotoa suolistosta tai peräsuolesta (havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa),
- sädehoidon aiheuttama ruokatorven limakalvon tulehdus, turvotus, punoitus ja eroosio,
- sädehoidon aiheuttama tulehdus keuhkoissa.

*Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)*

- punaisten verisolujen tuhoutuminen,
- anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio),
- maksatulehdus,
- ihon punoitus,
- ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla.

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

- ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset,
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihon ja limakalvojen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava),
- toksinen epidermaali nekrolyysi (vakava ihon reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava),
- autoimmuunihäiriö, jonka seurauksena ihottumaa ja rakkuloita jaloissa, käsivarsissa ja vatsassa
- ihon tulehdus, jossa tyypillisesti nesterakkuloita,
- ihon hauraus, rakkuloita ja eroosiota sekä ihon arpeutumista,
- punoitusta, kipua ja turvotusta pääasiassa alaraajoissa,
- ihon ja ihonalaisrasvan tulehdus (pseudoselluliitis),
- ihon tulehdus (dermatiitis),
- tulehtunut, kutiava, punainen, halkeillut ja karkea iho,
- voimakkaasti kutiavat näppylät.

*Esiintymistiheys tuntematon; saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin*

- diabeteksen muoto, joka aiheutuu munuaisten patologiasta,
- munuaisten häiriö, jossa munuaistiehyiden kuolio.

Sinulle saattaa kehittyä mikä tahansa näistä oireista ja/tai tiloista. Jos sinulle kehittyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Armisarten säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

*Infuusioliuos:* Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia huoneenlämmössä ja 7 päivää jääkaappilämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, muu käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Armisartea ei tule käyttää, jos siinä on hiukkasia.

Tämä lääkepakkaus on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Armisarte sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi. Yksi millilitra (ml) sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 34 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 850 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Muut aineet ovat trometamoli (pH:n säätöön), sitruunahappo, metioniini ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Armisarte infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen liuos.

Armisarte on värittömässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki polypropyleenisuojuksella. Injektiopullot voivat olla pakattu suojakalvoon tai voivat olla ilman suojakalvoa.

Jokainen Armisarte-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### Pakkauskoot

1 x 4 ml injektiopullo (100 mg/4 ml)  
1 x 20 ml injektiopullo (500 mg/20 ml)  
1 x 34 ml injektiopullo (850 mg/34 ml)  
1 x 40 ml injektiopullo (1000 mg/40 ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

### **Valmistaja**

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Kroatia

Actavis Italy S.p.A.  
Viale Pasteur 10  
20014 Nerviano (Milano)  
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bukarest  
Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

### **България**

Актавис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 6400

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +35621693533

### **Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228 400

### **Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Τέλ: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +(33) 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Actavis Ireland Limited  
Tel: +353 (0)21 4619040

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500  
Ελλάδα

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43(0)1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

### Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Armisarte-injektiopullojen lukumäärä.
3. Armisartea tulee laimentaa ainoastaan 5 %:lla glukosiliuoksella (säilytysaineeton). Oikea määrä pemetreksedi-konsentraattia tulee laimentaa 100 ml:aan 5 %:lla glukosiliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
4. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.

Armisarte sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtelee annosteluletkut Armisarte-annoksen jälkeen.

5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
6. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jättemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöönvalmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkija ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

### Laimennettu liuos

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia huoneenlämmössä ja 7 päivää jääkaappilämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, muu käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.