

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Armisarte 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af pemetrexedi (pemetrexedum) (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert hettuglas með 34 ml af þykkni inniheldur 850 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Þykknið er tær, litlaus eða svolítið gulleit eða gulgræn lausn.

pH er á milli 7,0 og 8,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed samhliða cisplatini er gefið til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

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

Pemetrexed samhliða cisplatini er gefið sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed er gefið eitt sér sem viðhaldsmeðferð til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð þegar sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pemetrexed má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Pemetrexed gefið samhliða cisplatini

Ráðlagður skammtur af pemetrexedi er 500 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) gefinn sem innrennslí í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvorrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatins er 75 mg/m²

BSA gefinn með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexed gjafar á fyrsta degi hvernar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatins (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

Pemetrexed gefið eitt sér

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

Ráðlögð lyfjaforgjöf

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

Til að minnka eituráhrif verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1000 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂ vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá pemetrexed með heildarblóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning, fyrir hvern skammt. Fyrir hverja lyfjagjöf ætti að gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lotu krabbameinslyfjameðferðar: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1500 frumur/mm³ og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³.

Kreatínínhreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbilírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, aspartat amínótransferasi (ASAT eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALAT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, ASAT og ALAT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk eru ásætlanleg ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

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

TAFLA 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500/mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)

^a Þetta viðmið er í samræmi við skilgreiningu National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) á \geq CTC 2. stigs blæðingu.

Ef sjúklingar fá eituráhrif á ≥ 3 . stigi, sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum á taugar), ætti að bíða með pemetrexed þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja ætti meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

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

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Eituráhrif á taugar útilokuð

Í töflu 3 eru upplýsingar um ráðlagða skammtaaðlögun fyrir pemetrexed og cisplatin þegar um er að ræða eituráhrif á taugar. Sjúklingar ættu að hætta meðferð ef vart verður við eituráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af pemetrexedi (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti
2	100 % af síðasta skammti	50 % af síðasta skammti

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)

Hætta skal meðferð með pemetrexedi ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum af stigi 3 eða 4, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, eða ef skammtur hefur verið minnkaður tvisvar eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Börn

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauksúunarhraða)

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Armisarte er til notkunar í bláæð. Það á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Sjá kafla 6.6 varðandi varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en pemetrexed er meðhöndlað og gefið og leiðbeiningar um þynningu á Armisarte fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

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

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs sem kemur fram í daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturverkun. Fylgjast ætti með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki ætti að gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumum/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá minni eituráhrifum og fækkun eitrunartilfella af stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd eins og daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4 þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamíni B₁₂ var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum að taka fólínsýru og vítamín B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasoni (eða sambærilegu lyfi) getur lækkað tíðni og dregið úr alvarleika einkenna í húð (sjá kafla 4.2).

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

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eins og íbúprófens og acetýlsalisýlsýru (> 1,3 g á dag) í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexedmeðferð skal rjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnvandamála, þar með talin vessapurrd eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnaþíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í nýrnaþíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólf (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexedi hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í 2. stigs rannsókn á pemetrexedi hjá 31 krabbameinssjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólf sást enginn munur á jafnvægisþéttni pemetrexedskammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólf. Því skal íhuga losun á vökva í þriðja hólf fyrir pemetrexedmeðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessaburrð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatíni. Þess vegna ættu sjúklingar að fá viðeigandi ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg meintilvik í hjarta og æðum í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talin hjartadrep og meintilvik í heilæðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti tengda hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun með lifandi veikluðu bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexedmeðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun fyrir, meðan á meðferð með pemetrexedi stóð eða eftir hana. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (radiation recall) hjá sjúklingum, nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapipluseytingu en minna með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra virkra innihaldsefna sem hafa eituráhrif á nýru (t.d. amínóglýkosíða, þvagræsilyfja, platinusambanda, ciklósporins) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka samsetningu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatíninhreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem eru einnig skilin út um nýrnapiplur (t.d. probenesíðs, penicillins) getur hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi efni eru gefin með pemetrexedi. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatíninhreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatíninhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen > 1600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir pemetrexeds. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatíninhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID-lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexedi.

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

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID-lyf með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal gera hlé á meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst í 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4). Ef samhliða gjöf NSAID-lyfja er nauðsynleg skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum hvað varðar eituráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

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

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumuskemmandi lyfjum

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeftirbúningi. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu en pemetrexed eins og önnur krabbameinslyf er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexed stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pemetrexed hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja- eða samsetta meðferð er að ræða, er beinmergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eituráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eituráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrningafæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumnafæð	Blóðlýsublóðleysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyntaugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðarslag Innankúpu-blæðing			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin táramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunc tivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar- truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^c			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt einkenni ofskömmunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímubólga, skynfjöltaugakvilli og útbrot. Við ofskömmun er hægt að búast við meðal annars beinmergsbælingu sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímubólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíumfólinats / fólinσύru þegar ofskömmun pemetrexeds er meðhöndluð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, fólinσύruhliðstæður, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem virkar með því að trufla mikilvæga fólinháða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamið ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólat háð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin nukleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólat bera og fólat bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexed umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form fyrir tilstilli ensímsins folypolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamat er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minni mæli í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri verkunar virkra innihaldsefna í illkynja frumum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pemetrexedi hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind 3. stigs rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum, sýndi að lifun lengdist klínískt marktækt um að miðgildi 2,8 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pemetrexedi og cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólinσύru og vítamíni B₁₂ til að minnka eituráhrif. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð hjá þýði allra sjúklinga sem var

slembiraðað í meðferðararm sem fékk rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhópi var gerð hjá sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatin samanborið við cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar sem fengu fulla viðbótarmeðferð	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-gildi*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma að versnun æxlis (mánuðir) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,001	
Heildarsvörunartíðni** (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-gildi*	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk

* p-gildi vísar í samanburð milli arma.

** Í pemetrexed/cisplatin arminum, slembiraðað og meðhöndlað (N = 225) og full viðbótarmeðferð (N = 167)

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnaud) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatinarminum (212 sjúklingar) samanborið við arminn sem fékk cisplatin eitt sér (218 sjúklingar) með lungnakrabbameinseinkennakvarðanum (Lung cancer symptom scale). Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í prófum á lungnastarfsemi. Aðskilnaður milli meðferðaranna fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatinarminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunarmátt.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed, í skammtinum 500 mg/m², var rannsakað sem einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

NSCLC, sem annað meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin 3. stigs rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem höfðu fengið lyfjameðferð áður, sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með docetaxeli (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á verkun meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um flöguþekjurgerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxel í hag þegar um flöguþekjurgerð var að ræða (n = 172,

6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26, p = 0,08). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafraðilegra undirhópa.

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

Tafla 6. Verkun pemetrexeds á NSCLC samanborið við docetaxel - þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI fyrir miðgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
▪ P-gildi (HR) fyrir jafngildi (non-inferiority)	0,226	
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 -0,997)	
Svörun (n: hægt að meta svörun)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stöðugur sjúkdómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrreði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, 3. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatini samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og voru með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum (stig IIIb eða IV) sýndi að með pemetrexedi og cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) náðist aðalendapunkturinn og verkun var svipuð og með gemcitabini og cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95 % CI 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópi. Næmnisgreiningar á aðalendapunktum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatin sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin. Lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) og heildarsvörunarhlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95 % CI 0,94-1,15) og heildarsvörunarhlutfall var 30,6 % (95 % CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2 % (95 % CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1.725 sjúklingum voru valdir af handahófi og skoðaðir).

Greining á áhrifum vefjafraðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafraðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér fyrir neðan.

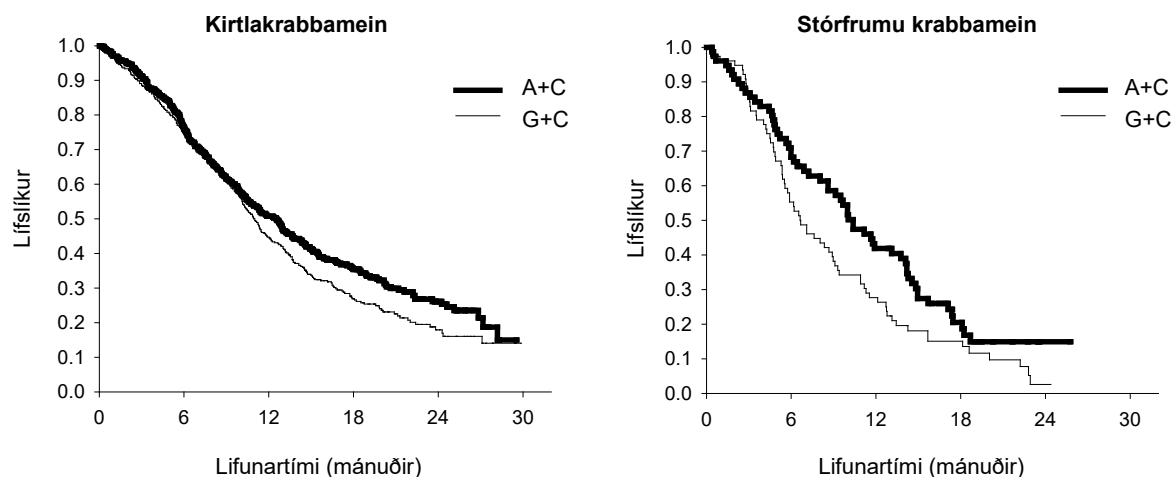
Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatins samanborin við gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95 % CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95 % CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT meðferðarhópur (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Kirtlakrabbamein (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Stórfrumu-krabbamein (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Annað (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Flöguþekju-krabbamein (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = intent to treat; n = þýði skv. meðferðaráætlun

^a Tölfræðilega marktækt hvað varðar jafngildi (non inferiority), með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (p< 0,001)

Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlifun sem metin er út frá vefjafræði



Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á aukaverkunum pemetrexeds og cisplatins innan vefjafræðilegra undirhópa.

Sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatinu þurfti sjaldnar að gefa blóð (16,4 % samanborið við 28,9%, p<0,001), rauðkornaþykki (16,1 % samanborið við 27,3 %, p<0,001) og blóðflögur (1,8 % samanborið við 4,5 %, p=0,002). Sjúklingum þurfti einnig sjaldnar að gefa erythropoietin/darbopoietin (10,4 % samanborið við 18,1 %, p>0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1 %, p=0,004) og járn (4,3 % samanborið við 7,0 %, p=0,021).

NSCLC, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldmeðferðar með pemetrexedi auk bestu stuðningsmeðferðar (n = 441) við lyfleysu og BSC (n = 222) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC), staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem samanstóð af cisplatíni eða carboplatíni ásamt gemcitabíni, paclitaxeli, eða docetaxeli.

Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) \geq 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku \geq 10 meðferðarlotum með pemetrexedi.

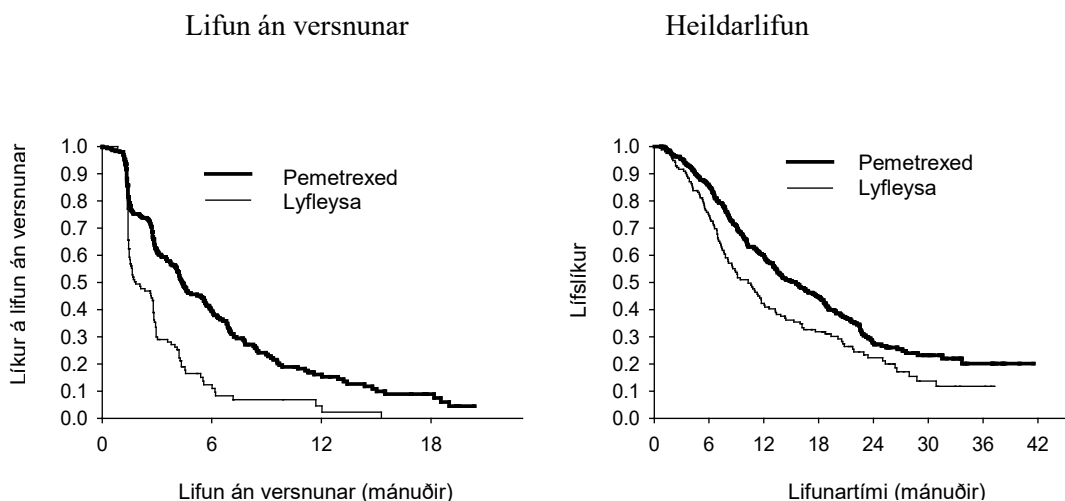
Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 581, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi annars vegar 4,0 mánuðir og hins vegar 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall = 0,60; 95 % CI: 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versnunar sjúkdóms. Miðgildi fyrir heildarlifun (Overall survival, OS) fyrir heildarþýðið (n = 663) var 13,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95 % CI: 0,65 til 0,95; p = 0,01192).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun samkvæmt vefjagerð NSCLC í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC, önnur en þau sem voru aðallega af flöguþekjurgerð (n = 430 hópur metinn af óháðum aðila), var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall=0,47 (95% CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem voru aðallega af flöguþekjurgerð (n = 481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,70, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC, önnur en þau sem eru aðallega af flöguþekjurgerð, 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður fyrir lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein sem aðallega var af flöguþekjurgerð bentu ekki til ávinnings af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Enginn munur af klínískri þýðingu kom fram á aukaverkunum pemetrexeds innan vefjafræðilegu undirhópanna.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC að frátöldum æxlum sem eru aðallega af flöguþekjurgerð:



PARAMOUNT

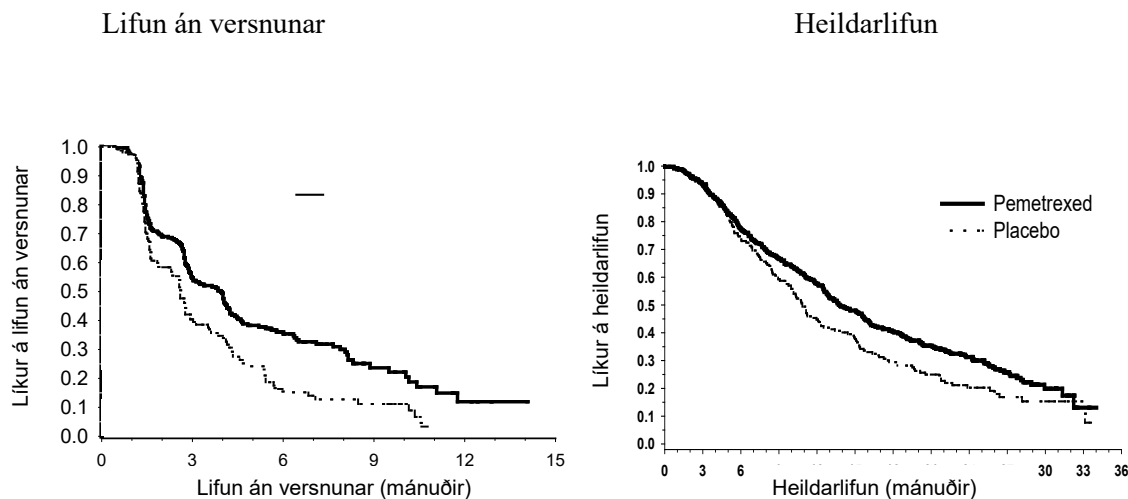
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu stuðningsmeðferðar (n = 359) og lyfleysu auk bestu stuðningsmeðferðar (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjurgerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexedi eða lyfleysu. 44,9 % slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9 % var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að vera með ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexedi auk cisplatins fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og lyfleysu. Slembiröðuðum sjúklingum var gefin viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 lotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 lotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1 %) sjúklingar \geq 6 lotum af pemetrexedviðhaldsmeðferð, sem samsvarar að minnsta kosti alls 10 meðferðarlotum af pemetrexedi.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi tölfræðilega marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexedhópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall = 0,64; 95 % CI: 0,51-0,81; p = 0,0002). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexedi auk cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemetrexedmeðferð tölfræðilega marktækt betri en lyfleysa hvað varðar heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir borið saman við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall=0,78, 95 % CI=0,64=0,64-0,96, p=0,0195). Á þeim tíma þegar endanlegt mat á lifun var gert voru 28,7 % sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed borið saman við 21,7 % úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raunáhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talin stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG frammistöðugildi, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms í hópnum. Lifunartíðni á 1. og 2. ári hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var annars vegar 58 % og hins vegar 32 % samanborið við annars vegar 45 % og hins vegar 21 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi fyrir heildarlifun 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall=0,78; 95 % CI=0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3 % fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi

samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC að undanskildum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjagerð (hópur metinn frá slembiröðun):



Aukaverkanir fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð voru svipaðar í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð pemetrexeds hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli sem fengu lyfið eitt sér í skömmtunum frá 0,2 til 838 mg/m² með innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarúmmál 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81 % próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi þar sem 70 % - 90 % af gefnum skammti endurheimtust óbreytt í þvagi fyrstu 24 klukkustundirnar eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (e. organic anion transporter). Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3 %. Heildarútsetning (AUC) og hámarks blóðþétni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörð pemetrexeds eru óbreytt yfir marga meðferðarlotur.

Samhliða gjöf á cisplatin hefur ekki áhrif á lyfjahlvörð pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og inndæling B₁₂ vítamíns í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahlvörð pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum músum olli fækkun á lifandi fósturum, minni fósturþyngd, ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eitruverkunum á æxlun sem lýstu sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrönnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skert frjósemi karldýra. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

Pemetrexed olli hvorki stökkbreytingum í *in vitro* litningafrávikaprófum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenslandi (clastogenic).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Trómetamól (til að stilla pH)
Sítrónusýra
Metiónín
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Armisarte inniheldur hjálparefnið trómetamól. Trómetamól og cisplatín eru ekki samrýmanleg þar sem það veldur niðurbroti cisplatíns.

Innrennisslöngur skal skola eftir gjöf Armisarte.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
18 mánuðir.

Geymsluþol eftir að hettuglasið hefur verið rofið
4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 7 daga við 2°C-8°C.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml) hettuglös

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 2°C-8°C.

Stinga má að hámarki tvisvar sinnum í gúmmítappa hettuglass og fjarlægja innihaldið.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennisslausna í 5% glúkósa og 0,9% natríumklóríði í 24 klst. við geymslu við herbergishita og í 7 daga í kæli.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera meira en 24 klst. við 2°C-8°C, nema aðferð við rof hettuglassins/þynning hafi verið gerð með smitgát við gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (tegund I) með gúmmítappa af tegund I (brómóbútýl) og álhettu með pólýprópýlenskífu. Hettuglösunum getur verið pakkað í hlífðarpoka.

Pakkningastærðir

- 1 x 4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml hettuglas (500 mg/20 ml)
- 1 x 34 ml hettuglas (850 mg/34 ml)
- 1 x 40 ml hettuglas (1.000 mg/40 ml)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Pemetrexed skal þynna með smitgát fyrir gjöf með innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Armisarte hettuglasa sem þarf.
3. Armisarte má aðeins þynna með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn, án rotvarnarefna. Viðeigandi rúmmál af pemetrexedþykki skal þynna að 100 ml með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefínhúðuð gjafasett og innrennslispoka.
5. Skoða þarf stungu-/innrennslislyf með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Stinga má að hámarki tvisvar sinnum í gúmmítappa hettuglass og fjarlægja innihaldið. Farga skal öllum lyfjaleifum, sem eftir eru í hettuglasinu og komnar eru fram yfir geymsluþol við notkun, eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexedlausn kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexedlausn kemst í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. janúar 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Króatía

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Ítalía

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rúmenía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Á ekki við.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Armisarte 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert 34 ml hettuglas inniheldur 850 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert 40 ml hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: trómetamól, sítrónusýra, metiónín og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

4 ml hettuglas

20 ml hettuglas

34 ml hettuglas

40 ml hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu.

Má aðeins þynna með 5% glúkósalausn eða með 0,9% natríumklóríðlausn.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1063/001 *4 ml hettuglas*

EU/1/15/1063/002 *20 ml hettuglas*

EU/1/15/1063/004 *34 ml hettuglas*

EU/1/15/1063/003 *40 ml hettuglas*

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Armisarte 25 mg/ml sæft þykkni
pemetrexedum
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/4 ml

6. ANNAD

Frumuskemmandi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Armisarte 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

Frumuskemmandi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Armisarte 25 mg/ml innrennsliþykkni, lausn pemetrexed (pemetrexedum)

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um Armisarte og við hverju það er notað

Armisarte er lyf sem er notað til að meðhöndla krabbamein. Það inniheldur virka efnið pemetrexed. Pemetrexed tilheyrir hópi lyfja sem kallast fólínsýruhliðstæður og rjúfa ferla sem eru frumum nauðsynlegir til að geta fjölgað sér.

Armisarte er gefið ásamt cisplatini, sem er annað krabbameinslyf, sjúklingum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og eru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem er ákveðin tegund krabbameins í himnunni sem umlykur lungun.

Armisarte er einnig gefið samhliða cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

Þú mátt fá Armisarte ef þú ert með langt gengið lungnakrabbamein ef sjúkdómurinn hefur svarað meðferð eða haldist óbreyttur eftir upphaflega krabbameinslyfjameðferð.

Armisarte er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir að önnur upphafs krabbameinslyfjameðferð hefur verið notuð.

2. Áður en byrjað er að nota Armisarte

Ekki má nota Armisarte

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Armisarte stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða sjúkráhuslyfjafræðing áður en þú færð Armisarte.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm. Talaðu við lækinn eða sjúkráhuslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Armisarte.

Fyrir hvert innrennsli verður tekið blóðsýni til að meta hvort þú hafir nægjanlega nýrna- og lifrarstarfsemi og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá Armisarte. Læknirinn

gæti ákveðið að breyta skammtinum eða fresta meðferð eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun lækurinn sjá til þess að þú fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatins til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækurinn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem Armisarte getur valdið snemmbúnum eða síðbúnum alvarlegum viðbrögðum við geisluninni.

Vinsamlegast láttu lækurinn vita ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur haft slæmar afleiðingar þegar Armisarte er notað.

Vinsamlegast láttu lækurinn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.

Ef þú ert með vökvafjöfnun í brjóstholi gæti lækurinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér Armisarte.

Börn og unglingar

Ekki á að nota þetta lyf handa börnum eða unglungum, þar sem engin reynsla er af notkun þess handa börnum eða unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Armisarte

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. einhver verkja- eða bólgulyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og ibuprofen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem Armisarte er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf lækurinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækurinn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

Eins og á við um öll krabbameinslyf er notkun Armisarte ekki ráðlögð samhliða notkun lifandi veiklaðra bóluefna. Nota skal deydd bóluefni ef unnt er.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu lækurinum frá því.** Forðast skal notkun Armisarte meðan á meðgöngu stendur. Lækurinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun Armisarte meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á Armisarte meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

Brjóstgjöf

Láttu lækurinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með Armisarte stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Armisarte og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Armisarte stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú óskar eftir að geta barn meðan á meðferð stendur eða í 3 mánuði eftir meðferð skalt þú leita ráða hjá lækurinum eða lyfjafræðingi. Armisarte getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækurinn til að leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

Armisarte getur valdið þreytu. Farið varlega þegar bíl er ekið eða tækjum stjórnað.

3. Hvernig nota á Armisarte

Armisarte 25 mg/ml innrennsliþykki, lausn verður ávallt gefið af heilbrigðisstarfsmanni. Armisarte skammturinn er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkamans. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkamans. Læknirinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Aðlaga getur þurft skammtinn eða seinka meðferð miðað við blóðhag og almennt líkamsástand. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar Armisarte þykkið með 5% glúkósa stungulyfi, lausn eða 0,9% natríumklóríð stungulyfi, lausn fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá Armisarte með innrennsli í bláæð. Innrennslið varir í um 10 mínútur.

Þegar Armisarte er notað ásamt cisplatíni:

Læknirinn eða lyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft, samkvæmt hæð þinni og þyngd. Cisplatín er einnig gefið með innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli Armisarte er lokið. Innrennsli cisplatíns varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: læknirinn mun skrifa lyfseðil fyrir steratöflum (jafngildir 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag) sem þú þarft að taka daginn fyrir, sama dag og daginn eftir meðferð með Armisarte. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðútbrotá sem þú getur fundið fyrir meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur.

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

Nákvæmt eftirlit verður haft með þér meðan á meðferð stendur. Þetta felst yfirleitt í blóðprufum, m.a. prófum á lifrar- og nýrnastarfsemi. Niðurstöður þessara prófa geta valdið breytingum á skammti eða seinkun meðferðar.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Þú verður að hafa samband við lækninn samstundis ef þú verður var/vör við eftirfarandi:

- Hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærrí, svítnar eða ert með önnur merki um sýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt). Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.
- Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða sár í munni (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / sviða eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækninn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða húðþekjudrepslos).
- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður föl(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).

- Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða fram kemur önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum, sem er algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnað, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaæðum)

Aðrar aukaverkanir Armisarte gætu verið:

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

- Sýking
- Hálsbólga
- Lítil fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)
- Lítil fjöldi hvítra blóðfrumna
- Lágt gildi hemóglóbíns
- Sársauki, roði, bólga eða sár í munni
- Lystarleysi
- Uppköst
- Niðurgangur
- Ógleði
- Útbrot
- Húðflögnun
- Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi
- Þreyta

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

- Blóðsýking
- Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)
- Lítil fjöldi blóðflagna
- Ofnæmisviðbrögð
- Vökvaskortur
- Breytingar á bragðskyni
- Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum
- Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi
- Svimi
- Bólga eða þroti í tárú (himninni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)
- Augnþurrkur
- Táraseyting (rök augu)
- Þurrkur í tárú (himninni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framan við lithimnu og ljósop augans)
- Þroti í augnlokum
- Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk
- Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)
- Óreglulegur hjartsláttur
- Meltingartruflanir
- Hægðatregða
- Kviðverkir
- Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni
- Aukið litarefni í húð
- Kláði í húð
- Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni
- Hárlos
- Ofsakláði
- Nýrnabilun
- Skert nýrnastarfsemi
- Hiti
- Verkur

- Umfram vökvi í vefjum, sem veldur þrota
- Brjóstverkur
- Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

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

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

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

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

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

- Sýkingar í húð og mjúkum vefjum
- Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)
- Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)
- Sjálfsofnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blöðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið
- Bólga í húð sem einkennist af vökvafylltum blöðrum
- Sprungur, blöðrur, fleiðrun og örmyndun í húð
- Roði, verkur og þroti, einkum á fótleggjum
- Bólga í húð og fitulagi undir húð (sýndarhúðbeðsbólga)
- Bólga í húð (húðbólga)
- Tilhneiging til að bólgu, kláða, roða, sprungumyndunar og herslismyndunar í húð
- Flekkir með miklum kláða

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum
- Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapiplur

Þú gætir fengið einhver þessara einkenna og/eða sjúkdóma. Þú verður að segja læknum frá því eins fljótt og hægt er ef þú ferð að finna fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Armisarte

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Órofið hettuglas

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Eftir að hettuglasið hefur verið rofið

4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 7 daga við 2°C-8°C.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml) hettuglös

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 2°C-8°C.

Innrennslislausn

Sýnt var fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennslislausna í 24 klst. við geymslu við herbergishita og í 7 daga í kæli.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera meira en 24 klst. við 2°C-8°C, nema aðferð við rof hettuglassins/þynning hafi verið gerð með smitgát við gildaðar aðstæður.

Ekki skal nota Armisarte ef til staðar eru sýnilegar agnir.

Farga verður öllu ónotuðu þykkni sem eftir er í hettuglasinu og komið er fram yfir geymsluþol við notkun á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Armisarte inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af pemetrexedi (sem tvísúrt pemetrexed).

Hvert hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed tvísýru).

Hvert hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed tvísýru).

Hvert hettuglas með 34 ml af þykkni inniheldur 850 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed tvísýru).

Hvert hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed tvísýru).

Önnur innihaldsefni eru trómetamól (til að stilla pH), sítrónusýra, metiónín og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Armisarte og pakkningastærðir

Armisarte innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær, litlaus til svolítið gulleit eða gulgræn lausn.

Armisarte fæst í litlausu hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og álhettu með pólýprópýlenskífu. Hettuglösunum getur verið pakkað í hlífðarpoka.

Hver pakkning af Armisarte inniheldur eitt hettuglas.

Pakkningastærðir

1 x 4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)
1 x 20 ml hettuglas (500 mg/20 ml)
1 x 34 ml hettuglas (850 mg/34 ml)
1 x 40 ml hettuglas (1.000 mg/40 ml)

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatía

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Ítalía

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rúmenía

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

1. Pemetrexed skal þynna með smitgát fyrir gjöf með innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Armisarte hettuglása sem þarf.
3. Armisarte má aðeins þynna með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn, án rotvarnarefna. Viðeigandi rúmmál af pemetrexedþykki skal þynna að 100 ml með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefin húðuð gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.

Armisarte inniheldur hjálparefnið trómetamól. Trómetamól og cisplatín eru ekki samrýmanleg þar sem það veldur niðurbroti cisplatíns. Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf. Innrennslislöngur skal skola eftir gjöf Armisarte.

5. Skoða þarf stungu-/innrennslislyf með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Stinga má að hámarki tvisvar sinnum í gúmmítappa hettuglass og fjarlægja innihaldið. Ónotuðu lyfi, sem eftir er í hettuglasinu og sem komið er fram yfir geymsluþol við notkun, eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun pemetrexedinnrennslislausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexedlausn kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexedlausn kemst í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mót efni ef pemetrexed lekur úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexedleka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

Þynnt lausn

Sýnt var fram á efnafræðilegan- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennslislausna í 24 klst. við geymslu við herbergishita og í 7 daga í kæli. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera meira en 24 klst. við 2°C-8°C, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við gildaðar aðstæður.