

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

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

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

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

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu:

Pemetrexed Accord samhliða cisplatíni 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 Accord samhliða cisplatíni 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 nema flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord 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 flöguþekjugerð þegarjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord 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 flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Pemetrexed Accord gefið samhliða cisplatini:

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

Pemetrexed Accord gefið eitt sér:

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 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 eiturvirkni 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 (350-1.000 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 (1.000 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 fyrir hvern skammt með heildar blóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning. Fyrir hverja lyfjagjöf ætti að gera blóðþróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1500 frumur/mm³ ($1,5 \times 10^9/l$) og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³ ($100 \times 10^9/l$). Kreatínín úthreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (AST eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, AST og ALT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásætlanlegt 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 Accord er notað eitt sér eða samhliða cisplatini.

TAFLA 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (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 Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á ≥CTC 2. stigs blæðingu.

Ef sjúklingar fá ≥ stig 3 eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum á taugar) ætti að bíða með ALTIMA 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 Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Accord (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif 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 Taugaeiturvirkni útilokuð

Ef sjúklingur fær eituráhrif á taugar er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed Accord og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar ættu að hætta meðferð ef vart verður við eituráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Accord (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 ætti meðferð með Pemetrexed Accord ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Aldraðir

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

Börn

Meðferð með Pemetrexed Accord 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 gauklasíunarhraða)

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Varðandi varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og Pemetrexed Accord lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Pemetrexed Accord á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvers 21 dags meðferðarlotu. Leiðbeiningar um blöndun og þynningu á Pemetrexed Accord fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

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

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulúsótt 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 blóðfrumnafeð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. 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 frumur/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 heildarminnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella 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 vítamín B₁₂ var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi 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 dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá 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 (kreatínín threinsun 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 pemetrexed meðferð 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 nýrnavandamála, þar með talið vessaþurrð eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnápíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í nýrnápíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hefur ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást enginn munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

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

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaæðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti í 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 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

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

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi. 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.

Hjálparefni

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e. er nánast natríumfrítt.

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Þetta lyf inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum í hverju hettuglasi. Þetta skal haft í huga fyrir sjúklinga á natríum skertu fæði.

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Þetta lyf inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum í hverju hettuglasi. Þetta skal haft í huga fyrir sjúklinga á natríum skertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnápípluseytingu en minna með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsi-lyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínín threinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem eru einnig seytuð um nýrnápíplur (t.d. probenesíð, penicillin) geta hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexedi. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínín threinsun.

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

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID (t.d. íbúprófen) eða acetylsalisýlsýru 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 með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexed 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 náið eftirlit með sjúklingum hvað varðar eitúráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eitúráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja 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 blóðstorkun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

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

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu en pemetrexed eins og önnur krabbameinslyf er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarrannsóknir 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).

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed 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 pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beimersgbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítornafæð, blóðflagnafæð og eituráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eituráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlas, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepos húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hafa verið tilkynntar í > 5 % af 168 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatin og pemetrexed og 163 sjúklingum með miðþekjuæxli sem var slembiraðað til að fá cisplatin eitt sér. Sjúklingar í báðum meðferðarörmunum fengu fulla fólínsýru og B₁₂. vítamínuppbót.

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Tilvik*	Pemetrexed/cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Öll eitrunarstig (%)	3 – 4 stigs eitrun (%)	Öll eitrunarstig (%)	3 – 4 stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun daufkyrninga/kyrninga	56,0	23,2	13,5	3,1
		Fækkun hvítkorna	53,0	14,9	16,6	0,6
		Lækkun hemóglóbíns	26,2	4,2	10,4	0,0
		Fækkun blóðflagna	23,2	5,4	8,6	0,0
Efnaskipti og næring	Algengar	Vessaþurrð	6,5	4,2	0,6	0,6
Taugakerfi	Mjög algengar	Skyntaugakvilli	10,1	0,0	9,8	0,6
	Algengar	Bragðtruflun	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Augu	Algengar	Tárubólga	5,4	0,0	0,6	0,0
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	16,7	3,6	8,0	0,0
		Uppköst	56,5	10,7	49,7	4,3
		Munnbólga/Kokbólga	23,2	3,0	6,1	0,0
		Ógleði	82,1	11,9	76,7	5,5
		Lystarleysi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Hægðatregða	11,9	0,6	7,4	0,6
	Algengar	Meltingartruflanir	5,4	0,6	0,6	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot	16,1	0,6	4,9	0,0
		Hárlos	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Nýru og þvafæri	Mjög algengar	Hækkað kreatínín	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minnkuð kreatínínhreinsun**	16,1	0,6	17,8	1,8
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	47,6	10,1	42,3	9,2

*Vísað í National Cancer Institute CTC 2 fyrir hvert eitrunarstig nema hugtakið „minnkuð kreatínín threinsun“

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

**Samkvæmt National Cancer Institute, CTC (v2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og hárlös einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var miðað við 5% til að telja með öll tilvik þar sem tilkynningaraðili taldi möguleika á tengslum milli pemetrexeds og cisplatin.

Klínísk marktæk CTC eituráhrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatin og pemetrexed voru meðal annars: nýrnabilun, sýking, sóthiti, daufkyrningafæð með hita, aukið AST, ALT og GGTofsakláði og brjóstverkur.

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

Taflan hér fyrirneðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hafa verið tilkynntar hjá $> 5\%$ af 265 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eitt sér með fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót og 276 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá docetaxel eitt sér. Allir sjúklingar voru greindir með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem var ekki af smáfrumugerð og höfðu fengið lyfjameðferð.

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

* Vísað í National Cancer Institute CTC útgáfu 2 fyrir hvert eitrunarstig.

**Samkvæmt National Cancer Institute, CTC (v2.0; NCI 1998), á hárlaus einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var miðað við 5% til að telja með öll tilvik þar sem skráningaraðili taldi möguleiki á tengslum við pemetrexed.

Klínískt marktæk CTC eituráhrif sem voru tilkynnt hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatin og pemetrexed voru meðal annars: sýking án daufkyrningafæðar, daufkyrningafæð með

hita, ofnæmistilvik/ofnæmiseinkenni, hækkað kreatínín, hreyfitaugakvilli, skyntaugakvilli, regnbogaróðasótt og kviðverkur.

Klínískt marktæk CTC eituráhrif sem voru tilkynnt hjá < 1 % sjúklinga sem var slembiraðað pemtrexed voru meðal annars ofanslegilstakttruflanir.

Klínísk marktæk 3. og 4. stigs eituráhrif á niðurstöður rannsóknarstofumælinga voru svipuð milli sameinaðra fasa 2 niðurstaðna í þremur pemtrexed rannsóknum (n = 164) og fasa 3 rannsókn lýst hér að ofan þar sem pemtrexed er notað eitt sér í báðum tilfellum með undantekningunni daufkyrningafæð (12,8 % samanborið við 5,3 %) og hækkun alanín amínótransferasa (15,2 % samanborið við 1,9 %). Þessi munur er líklega tilkominn vegna mismunar í sjúklingaþýðinu þar sem fasa 2 rannsóknirnar náðu bæði yfir sjúklinga, sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörp í lifur og/eða óeðlileg lifrarpróf í upphafi og höfðu fengið mikla lyfjameðferð.

Taflan hér fyrirneðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hugsanlega geta verið tengdar rannsóknarlyfinu og hafa verið tilkynntar hjá >5% af 839 sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) sem var slembiraðað til að fá cisplatin og pemtrexed og 830 sjúklingum með NSCLC sem var slembiraðað til að fá cisplatin og gemcitabin. Allir sjúklingar í báðum meðferðarhópum fengu meðferðina sem gefin var í rannsókninni sem fyrsta meðferðarúrræði við staðbundnu langt gengnu NSCLC eða NSCLC með meinvörpum og sjúklingum í báðum meðferðarhópum var gefin fólínsýra og B₁₂ vítamínuppbot.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Tilvik *	Pemetrexed/ cisplatin N = 839		Docetaxel/ cisplatin N = 830	
			Öll eitrunar- stig (%)	3. – 4. stigs eitrun (%)	Öll eitrunar- stig (%)	3. – 4. stigs eitrun (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkun hemóglóbíns	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Fækkun daufkyrninga/ kyrninga	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Fækkun hvítkorna	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Fækkun blóðflagna	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Taugakerfi	Algengar	Skyntaugakvilli	8,5 *	0,0 *	12,4 *	0,6 *
		Bragðtruflanir	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Uppköst	39,7	6,1	35,5	6,1
		Lystarleysi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Hægðatregða	21,0	0,8	19,5	0,4
		Ógleði Munnbólga/ Kokbólga	13,5	0,8	12,4	0,1
		Niðurgangur án ristilraufunar	12,4	1,3	12,8	1,6
	Algengar	Meltingar- truflanir/ brjóstsviði	5,2	0,1	5,9	0,0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Hárlos	11,9 *	0***	21,4 *	0,5***
	Algengar	Útbrot/flögnun	6,6	0,1	8,0	0,5
Nýru og þvægfæri	Mjög algengar	Hækkun á kreatínini	10,1 *	0,8	6,9 *	0,5
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	42,7	6,7	44,9	49

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

**Vísað í National Cancer Institute CTC (v2,0; NCI 1998), fyrir hvert eitrunarstig.

***Samkvæmt National Cancer Institute, CTC (v2,0; NCI 1998), eiga bragðtruflanir og hárlos einungis að vera skráð sem 1. og 2. stigs.

Í þessari töflu var miðað við 5% til að telja með öll tilvik þar sem tilkynnandi taldi tengsl við pemetrexed og cisplatin möguleg.

Klínískt marktæk eituruhrif sem voru tilkynnt hjá ≥ 1 % og ≤ 5 % sjúklinga sem var slembiraðað á cisplatin og pemetrexed voru: Hækkun á AST, hækkun á ALT, sýking, kyrningafæð með hita, nýrnabilun, hiti, vessaþurrð, tárubólga og minnkun á kreatínínhreinsun.

Klínískt marktæk eituruhrif sem voru tilkynnt hjá < 1 % sjúklinga sem var slembiraðað til að fá cisplatin og pemetrexed voru: Hækkun á GGT, brjóstverkur, hjartsláttartruflun og hreyfitaugakvilli. Klínískt marktæk eituruhrif, ef tekið er tillit til kyns voru sambærileg í heildarúrtaki sjúklinga sem fengu pemetrexed og cisplatin.

Taflan hér fyrirneðan sýnir tíðni og alvarleika aukaverkana sem hugsanlega tengjast rannsóknarlyfi og tilkynnt var um hjá meira en 5% af 800 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá einlyfjameðferð með pemtrexedi og 402 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá lyfleysu í rannsóknum á einlyfja viðhaldsmeðferð með pemtrexedi (JMEN: N= 663) og áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemtrexedi (PARAMOUNT: N= 539). Allir sjúklingar höfðu verið greindir með NSCLS af stigi IIIB eða IV og höfðu áður fengið platínúm innihaldandi krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar í báðum meðferðarörmmum fengu fólín sýru og B12 vítamínuppbót.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni*	Tilvik**	Pemtrexed*** N = 800		Lyfleysa*** N = 402	
			Öll eitrunarstig (%)	3. – 4. stig eitrunar (%)	Öll eitrunarstig (%)	3. – 4. stig eitrunar (%)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Lækkað hemóglóbín	18,0	4,5	5,2	0,2
	Algengar	Fækkun hvíttra blóðkorna	5,8	1,9	0,7	0,5
		Fækkun daufkyrninga	8,4	4,4	0,2	0,0
Taugakerfi	Algengar	Skyntaugakvilli	7,4	0,6	5,0	0,2
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	17,3	0,8	4,0	0,2
		Lystarleysi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Algengar	Uppköst	8,4	0,3	1,5	0,0
		Slímbólga/munnbólga	6,8	0,8	1,7	0,0
Lifur og gall	Algengar	Hækkað ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Hækkað AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot/flögnun	8,1	0,1	3,7	0,0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	24,1	5,3	10,9	0,7
	Algengar	Verkur	7,6	0,9	4,5	0,0
		Bjúgur	5,6	0,0	1,5	0,0
Nýru og þvægfæri	Algengar	Nýrnasjúkdómar****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skammstafanir: ALT = alanín amínótransferasi; AST = aspartat amínótransferasi; CTCAE = Sameinleg skilgreiningarhugtök fyrir aukaverkanir; NCI = National Cancer Institute; SGOT = glutamic oxaloacetic amínótransferasi í sermi; SGPT = glutamic pyruvic amínótransferasi í sermi.

* Skilgreining á tíðni: Mjög algengt - $\geq 10\%$, Algengt - $> 5\%$ og $< 10\%$. 5% niðurskurður var notaður í þeim tilgangi að taka með allar aukaverkanir inn í þessa töflu, þar sem tilkynnandi áleit hugsanleg tengsl vera við pemtrexed.

** Vísad í NCI CTCAE (Útgáfa 3.0, NCI 2003) fyrir hvert stig eitrunar. Tíðni tilkynninga sem sýnd er hér að ofan, er samkvæmt CTCAE útgáfu 3.0.

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

****Samsett hugtak sem nær yfir hækkun kreatínín gildi í sermi/blóði, minni gaukulsíunarhraða, nýrnabilun og aðra sjúkdóma í þvæg- og kynfærum.

Klínísk marktæk CTC eitúrahrif af öllum gráðum sem tilkynnt var um hjá $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$ sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemtrexed eru: daufkyrningafæð með hita, sýking, lækun blóðflagna, niðurgangur, hægðatregða, hárlos/skalli, kláði, hiti (án daufkyrningafæðar), sjúkdómar á yfirborði auga (þar með talið tárubólga), aukin táraseyting, sundl og hreyfitaugakvilli.

Klínísk marktæk CTC eituráhrif sem tilkynnt var um hjá < 1% sjúklinga sem var slembiraðað til að fá pemetrexed eru meðal annars: ofnæmisviðbrögð/ofnæmi, regnbogaroðasótt, ofanslegilshjartsláttartruflun og lungnablóðrek.

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

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða og heilaæða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talið hjartadrep, hjartaöng, heilaáfall og skammvinn heilablóðþurrð, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna þar sem þessi tilvik komu fram höfðu sögu um áhættuþætti í hjarta og æðum.

Mjög sjaldgæf dæmi hafa verið um lifrabólgu, hugsanlega alvarleg, í klínískum rannsóknum með pemetrexedi.

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

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá sjaldgæfum tilfellum af ristilbólgu (þar með talin blæðing í þörmum og í endaparmi, sem í sumum tilfellum getur verið banvæn, gat á þörmum, drep í þörmum og botnristilsbólga) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með pemetrexedi.

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um sjaldgæf tilfelli af millivefsbjúgbólgu lungna ásamt öndunarbilun, sem í sumum tilfellum getur verið banvæn, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með pemetrexedi.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bjúg hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með pemetrexedi.

Tilkynnt hefur verið um vélindabólgu/vélindabólgu af völdum geislunar í klínískum rannsóknum með pemetrexedi en það er sjaldgæft.

Í klínískum rannsóknum með pemetrexedi hafa tilkynningar um sýklasótt, sem stundum var banvæn, verið algengar.

Við lyfjagát eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum meðhöndluðum með pemetrexedi:

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilfellum bráðrar nýrnabilunar með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá nýrnaþvaghlaupi og drepi í nýrnapiplum eftir markaðssetningu lyfsins en tíðnin er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilfellum geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) af völdum geislunar hjá sjúklingum annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilfelli alvarlegra viðbragða í húð hjá sjúklingum sem hafa fengið geislameðferð (radiation recall) (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um sjaldgæf tilfelli útlægrar blóðþurrðar sem stundum leiddi til drepis í útlimum.

Mjög sjaldgæf tilfelli blöðrumyndandi sjúkdóma hafa verið tilkynnt þar með talið Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardreplos húðþekju sem í sumum tilvikum reyndust banvæn.

Tilkynnt hefur verið um mótefnamiðlað rauðalosblóðleysi hjá sjúklingum sem fá pemetrexed meðferð, en það er mjög sjaldgæft.

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilfelli bráðaofnæmislosts.

Tilkynnt hefur verið um roðapotsbjúg (erythematous oedema), einkum á fótleggjum, en tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt einkenni ofskömmunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöldaugakvilli 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 slímbólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíum fólínats / fólínsýru þegar ofskömmun pemetrexeds er meðhöndluð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamíð ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólát háð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purín núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólát bera og fólát bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexed umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím fólýlpolyglutamat 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 minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri lyfjaverkunar 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 fasa 3 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 hefur sýnt klíníska þýðingu fyrir lifun sjúklings sem voru

meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatin, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatin eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á 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 fyrirneðan:

**Verkun pemetrexedásamt cisplatin vs. cisplatin
í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu**

Verkunarbreytta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full viðbótarmeðferð sjúklingar	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-gildi*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-gildi*	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni** (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, slembiröðuðum og meðhöndluðum (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/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatin eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemissprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatin arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunararmi.

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 fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum

vefjafræðilegar þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 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 yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

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

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 meðal	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI fyrir HR		(0,82 - 1,20)
▪ Non-inferiority p-gildi (HR)		0,226
Lifun án 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: hæf til svörunar)	(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 meðferðarúræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndi klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (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 meðferðarhópnum. 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 pemetrexed og cisplatin séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin. Lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðarmanna: 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 heildar svörunarhlutfall 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 (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

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

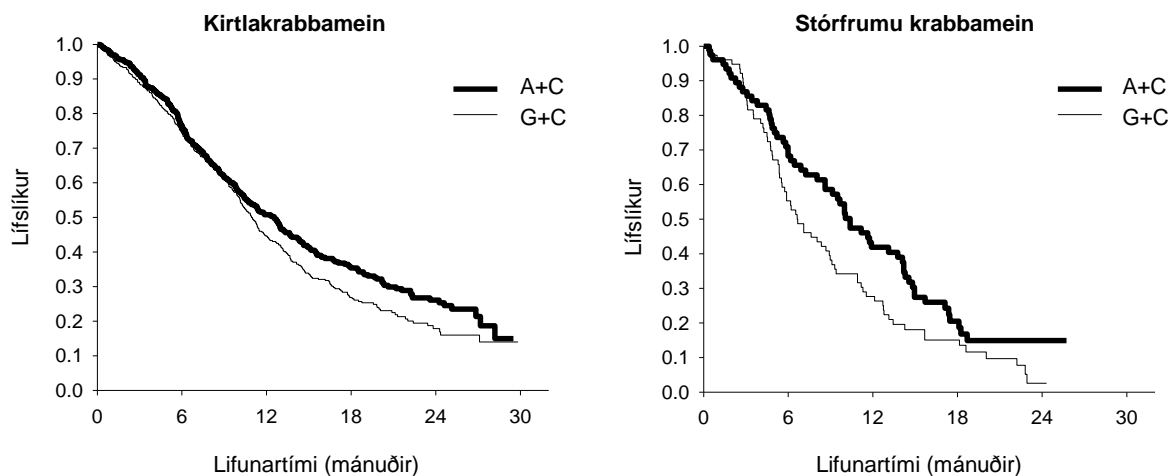
Verkun pemtrexeds + cisplatin vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfalli (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemtrexed + cisplatin		Gemcitabine + 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
Stórar frumur (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Annað (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Flögubekjukrabbamein (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 Jafngildi (noninferiority) tölfraðilega marktækt, 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 var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemtrexeds og cisplatin innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemtrexedi og cisplatinu þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9, p<0,001), gjafir rauðkornaþykknis (16,1 % samanborið við 27,3 %, p<0,001) og færri gjafir af blóðflögum (1,8 % gegn 4,5 %, p=0,002). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropeitini/darpopietini (10,4% miðað 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).

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (n = 441) við lyfleysu og BSC (n = 222) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumgerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihéldu cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrræði 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 meðferðarlotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) \geq 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku \geq 10 meðferðarlotum með pemetrexedi.

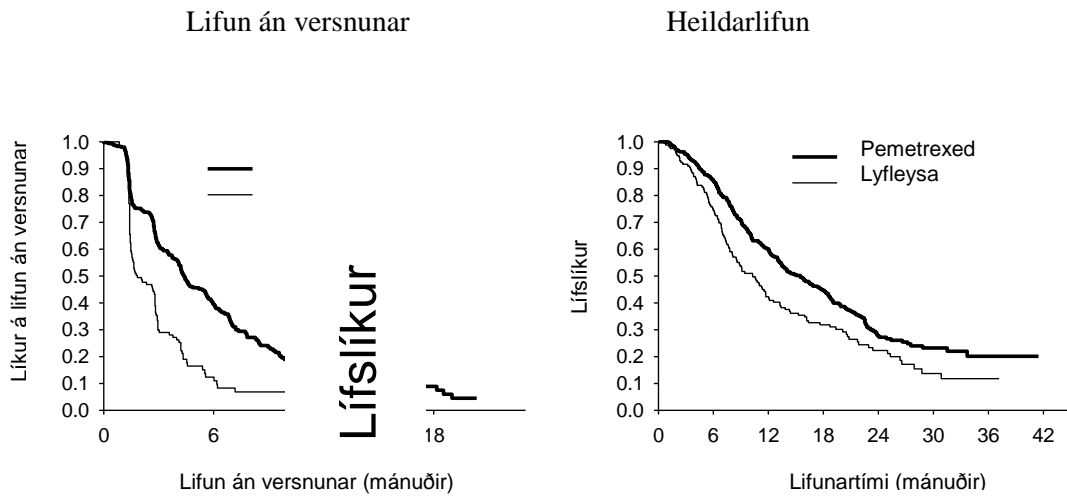
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versunar sjúkdóms. Miðgildi heildarlifunar (Overall survival, OS) hópsins (n = 663) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn 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 miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n = 430 hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versunar 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 eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins (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 af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 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 á lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

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 önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð:



PARAMOUNT

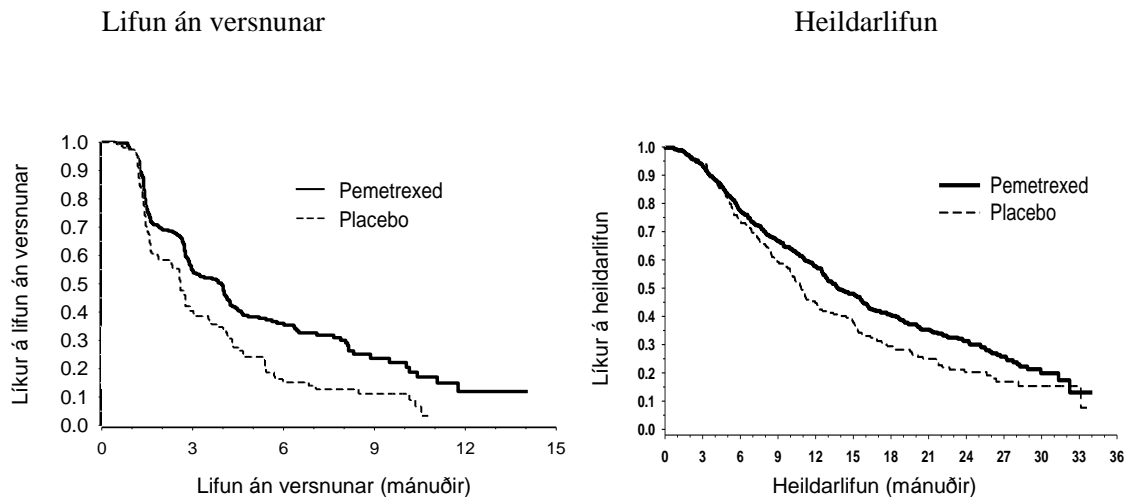
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (n = 359) og lyfleysu auk BSC (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein 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 flöguþekjugerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfja-meðferð 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. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa 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 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1%) sjúklingar ≥ 6 -meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemetrexedi samtals.

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

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatin (4 meðferðarlotur), var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt betri en lyfleysa fyrir 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. Raun áhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG PS, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á OS og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) í hópnum.

Lifunartíðni á 1. og 2. ári hjásjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatin sem fyrsta meðferðarúræði var miðgildi OS 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 versnunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með Pemetrexed Accord miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun):



Öryggissnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmunum frá 0,2 til 838 mg/m² gefið sem innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmál 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81 % próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi þar sem 70 % - 90 % af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (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 %. Heildarútsætning (AUC) og hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir marga meðferðarlotur.

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í

9 mánuði saúst breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Saltsýra (E507) (til pH aðlögunar)

Natríumhýdroxíð (E524) (til pH aðlögunar)

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.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna í 24 klukkustundir við 25°C. Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með lillabláu smelluinnsigli sem inniheldur 100 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með kóngabláu smelluinnsigli sem inniheldur 500 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með kóngabláu smelluinnsigli sem inniheldur 1000 mg af pemetrexedi.

Pakning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning perimetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Accord hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 1000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

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

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

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Ráðlagt er að notahanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis : 18. janúar. 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
HA1 4HF
Bretland

Wessling Hungary Kft.
Foti ut 56
Budapest
1047
Ungverjaland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pólland

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 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 FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

Eftir blöndun (sjá fylgiseðil),inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAEFNI

Mannítól, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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 EINGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

100 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

Eftir blöndun (sjá fylgiseðil) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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:

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

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

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat) Eftir blöndun (sjá fylgiseðil) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAEFNI

Mannítól, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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:

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

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

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- 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 Pemetrexed Accord og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord
3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemetrexed Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pemetrexed Accord og við hverju það er notað

Pemetrexed Accord er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Accord, 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.

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

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

Pemetrexed Accord er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir að önnur upphafs krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist.

2. Það sem þú þarft að vita áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord

Ekki má nota Pemetrexed Accord

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pemetrexed 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 Pemetrexed Accord stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Pemetrexed Accord.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm skaltu ræða við lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Accord.

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 Pemetrexed Accord. Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun læknirinn 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 lækinn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar með Pemetrexed Accord.

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

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

Ef þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi gæti læknirinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér Pemetrexed Accord.

Börn og unglingar

Notkun Pemetrexed Accord hjá börnum og unglungum á ekki við.

Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Accord

Láttu lækinn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgulyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID-lyf) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og ibuprofen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem Pemetrexed Accord er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækinn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

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

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Forðast skal notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota virka getnaðarvörn meðan á Pemetrexed Accord meðferð stendur.

Brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Hætta verður brjóstgjöf meðan á Pemetrexed Accord meðferð stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed Accord og í allt að 6 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed Accord stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú óskar eftir að geta barn meðan á meðferð stendur eða í 6 mánuði eftir meðferð skalt þú leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi. Þú gætir viljað leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed Accord inniheldur natríum

Hvert 100 mg hettuglas af Pemetrexed Accord inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e. er nánast natríumfrítt.

Hvert 500 mg hettuglas af Pemetrexed Accord inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum. Þetta skal haft í huga fyrir sjúklinga á natríum skertu fæði,

Hvert 1000 mg hettuglas af Pemetrexed Accord inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum. Þetta skal haft í huga fyrir sjúklinga á natríum skertu fæði.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkama þíns. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkama þíns. Lækningurinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Þessi skammtur getur verið aðlagður eða meðferð seinkað háð blóðhag og almennu líkamsástandi. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða lækningur blandar Pemetrexed Accord stofninn með natríumklórið 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá Pemetrexed Accord sem innrennsli í bláæð. Innrennslið varir í um 10 mínútur.

Þegar Pemetrexed Accord er notað ásamt cisplatíni:

Lækningurinn eða lyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft, byggt á hæð og þyngd þinni. Cisplatín er einnig gefið sem innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli Pemetrexed Accord hefur klárast. Innrennsli cisplatíns varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: lækningurinn þinn 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 Pemetrexed Accord meðferð. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðútbrotu sem þú getur fundið fyrir meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur.

Vítamín: lækningurinn þinn 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 Pemetrexed Accord. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af Pemetrexed Accord. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af Pemetrexed Accord. Þú munt einnig fá vítamín B₁₂ sprautu (1000 míkrogrömm) vikunni fyrir Pemetrexed Accord gjöf og síðan aftur á um það bil 9 vikna fresti (samsvarar 3 hringjum af Pemetrexed Accord meðferð). Vítamín B₁₂ og fólínsýra eru til þess að draga úr hugsanlegum eituráhrifum krabbameinsmeðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á enn 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 lækninginn þinn samstundis ef þú verður var við eftirfarandi:

- Hita eða sýkingu (algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um sýkingu (því fjöldi hvíttra 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 með sár í munni (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju).
- 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 önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnaud, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnæðum)

Aukaverkanir Pemetrexed Accord gætu verið:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Fækkun hvítkorna
Lækkun hemóglóbíns (blóðleysi)
Fækkun blóðflagna
Niðurgangur
Uppköst
Sársauki, roði, bólga eða sár í munni
Ógleði
Lystarleysi
Þreyta
Húðútbrot
Hárlos
Hægðatregða
Tap á skynhrifum
Nýru: óeðlilegt blóðpróf

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ofnæmissvörun: húðútbrot / bruna eða kitlandi tilfinning
Sýking, þar með talin blóðsýking
Hiti
Vökvaskortur
Nýrnabilun
Erting í húð og kláði
Brjóstverkur
Máttleysi í vöðvum
Tárubólga (bólgið auga)
Magaóþægindi
Kviðverkir
Breytingar á bragðskyni
Lifur: óeðlilegt blóðpróf
Táraseyting (rök augu)

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Bráð nýrnabilun
Hraður hjartsláttur
Vart hefur verið við bólgu í vélinda samhliða Pemetrexed Accord/geislameðferð.
Ristilbólga (bólga í yfirborði ristils, einnig getur fylgt blæðing í þörmum eða endaparmi).
Millivefsbjúgbólga í lungum (örvefsmýndun í lungnablöðrum).

Bjúgur (umfram vökvi í vefjum, veldur þrota)

Sumir sjúklingar hafa fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða tímabundin blóðþurrðarköst meðan þeir hafa verið á meðferð með Pemetrexed Accord, yfirleitt með annarri krabbameinsmeðferð.

Blóðfrumnafæð- sambland af lágri talningu hvítra blóðfrumna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Millivefsbjúgbólga í lungum af völdum geislunar (örvefsmyndun í lungnablöðrum sem tengd er geislameðferð) getur komið fram hjá sjúklingum sem eru einnig meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, á meðan eða eftir meðferð með Pemetrexed Accord.

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

Blóðsegar í lungnaæðum.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Alvarleg viðbrögð í húð sem líkjast sólbruna (radiation recall) sem geta komið fram eftir geislun, allt frá nokkrum dögum upp í nokkur ár frá því geislun átti sér stað.

Blóðrumyndun í húð þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju

Mótefnamiðlað rauðalosblóðleysi (blóðleysi vegna mótefna sem eyða blóðkornum)

Lifrabólga

Ofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

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

Þroti í fótleggjum með verk og roða.

Aukið þvagmagn

Þorsti og aukin vatnsneysla

Blóðnatríumhækkun

Þú gætir fengið einhver þessara einkenna og/eða ástand. Þú verður að segja læknum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir þessar aukaverkanir.

Talaðu við læknum þinn ef þú hefur áhyggjur vegna einhverra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing 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 Pemetrexed Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletruninni og öskjunni á eftir EXP. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar lausnir og innrennslisstofnar, lausnir: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blöndu og innrennslisstofns, lausnar í geymslu í 24 klukkustundir í kæli þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar skemmdir.

Lyfið er einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pemetrexed Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

Pemetrexed Accord 500 mg: Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

Pemetrexed Accord 1000 mg: Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

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

Önnur innihaldsefni eru mannítól, saltsýra og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2).

Útlit Pemetrexed Accord og þakningastærðir

Pemetrexed Accord er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi úr gleri. Það er hvítt til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

Hver þakning af Pemetrexed Accord inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4HF

Bretland

Wessling Hungary Kft.

Föti út 56., Budapest, 1047,

Ungverjaland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

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>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

1. Blöndun pemetrexeds og frekari þynning þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslisstofns.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Accord hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:
Blandið hvert 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Accord 500 mg:

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

Pemetrexed Accord 1000 mg:

Blandið hvert 1000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

Hringsnúið varlega hverju hettuglasi þar til stofnlausnin er algjörlega uppleyst. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða grængul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynning er nauðsynleg fyrir gjöf.**

4. Viðeigandi magn af innrennslislausn útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan verður að þynna frekar í 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefið í innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefín húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Geymsla

Sýnt var fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna með pemetrexedi við notkun í 24 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2°C- to 8°C, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf: Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed stungulyfs, lausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vel með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni ef pemetrexed lekur 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.