

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen (välikonsentraatin) pitoisuus on 25 mg/ml pemetreksediä (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta saa antaa vain syövän kemoterapian antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklkin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen

21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. tarkat annosteluohjeet myös sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Fresenius Kabi -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

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

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksediä saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitaminivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapiaannosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

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

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

^a Vastaa National Cancer Institutun yleisen toksisuusskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC) (versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta ≥ 2

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

	Pemetreksediannos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa tai asteen 3 tai 4 ripuli.	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Institutun yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

^b Paitsi neurotoksisuus

Mikäli neurotoksisuutta esiintyy, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Yleiset toksisuusskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetreksediannos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Institutun yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

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

Vanhuksset

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

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

(Standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä.

Pemetreksedin käytöstä potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Antotapa

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8), myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyyttiarvo tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B₁₂-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta sekä asteen 3/4 hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden (kuten neutropenia, kuumeinen neutropenia ja asteen 3/4 neutropenia, johon liittyy infektio) vähenemistä. Siksi pemetreksedihoitoa saaville potilaille annetaan foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

Poikkeavan nesteen kertymisen (esim. pleuraeffuusio, askites) vaikutus pemetreksediin ei ole täysin selvillä.

Faasin 2 tutkimuksessa 31 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain ja stabiili nestekertymä, ei ilmennyt eroja pemetreksedin annoksen mukaan vakioituissa plasmapitoisuuksissa tai puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymää. Näin ollen nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

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

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

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

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana (ks. kohta 4.6).

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Keltakuumerokote: fataalin yleistyneen rokotetaudin riski (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli väsymystä esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, sekä 163 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää sisplatiinia. Molemmissa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät olleet saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini		Sisplatiini	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosityttiarvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosityttiarvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyyttiarvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0

Aineen- vaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleiset	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleiset	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleiset	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleiset	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/ faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleiset	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini- puhdistuman lasku**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2) lukuun ottamatta termiä ”kreatiniinipuhdistuman lasku”

**joka on johdettu termistä ”muut munuaisperäiset / urogenitaaliset”.

***National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja ≤ 5 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, pyreksia, kuumeinen neutropenia, ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen nousu, urtikaria ja rintakipu. Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä sekä foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla diagnosoitiin paikallisesti levinyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi N = 265		Dosetakseli N = 276	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosyyttiaron lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiaron lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleiset	Trombosyyttiaron lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleiset	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/ faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleiset	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon nousu	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-arvon nousu	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma/ hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleiset	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleiset	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

*Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2).

**National Cancer Instituten yleisten toksisuusasteiden (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio/yliherkkyys, kreatiniinin nousu, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, erythema multiforme ja vatsakipu.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat supraventrikulaariset rytmihäiriöt.

Kliinisesti relevantit asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedillä tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n = 164) integroiduissa tuloksissa ja yllä kuvatussa pelkällä pemetreksedillä tehdystä vaiheen 3 tutkimuksessa, lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja ALAT-nousua (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpöpotilaita, jotka

eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, että raskaasti aiemmin kemoterapialla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli maksametastaaseja ja/tai epänormaalit lähtötasoarvot maksan toimintakokeissa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ilmaantuvuus ja vakavuusaste niistä haittatapahtumista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimusvalmisteeseen ja joita on ilmoitettu > 5 %:lla 839 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ynnä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävästi foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 839)		Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 830)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- / granulosyyttiarvon lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiarvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyyttiarvon lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti / nielutulehdus	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli ilman kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleiset	Dyspepsia / närästys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleiset	Ihottuma / ihon kesiminen	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-arvo < 0,05, kun verrataan yhdistelmää pemetreksedi/sisplatiini yhdistelmään gemsitabiini / sisplatiini, Fisherin eksakti testi.

**Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2; NCI 1998).

***National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998 mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sislplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sislplatiinia ja pemetreksediä, olivat: ASAT-arvon suureneminen, ALAT-arvon suureneminen, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, konjunktiviitti ja pienentynyt kreatiniiniin puhdistuma. Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sislplatiinia ja pemetreksediä, olivat: gamma-GT-arvon suureneminen, rintakipu, rytmihäiriö ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti relevantit toksisuustapaukset jakautuivat samalla tavoin molempien sukupuolten välillä kuin koko tutkimuspopulaatiossa, kun tarkasteltiin potilaita, jotka olivat saaneet sekä pemetreksediä että sislplatiinia.

Ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N = 663) ja jatkatussa ylläpitohoitotutkimuksessa (PARAMOUNT: N = 539) tutkittavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa. Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin $> 5\%$:lla potilaista kummassa tahansa tutkimuksen haarassa. Tutkimuksessa 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosityöpi. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B₁₂-vitamiinikorvaushoidon.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** (N = 800)		Plasebo*** (N = 402)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleiset	Leukosyyttiärvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliärvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleiset	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti / stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon suureneminen	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon suureneminen	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma / hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleiset	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset	Yleiset	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, CTCAE = ”Common Terminology Criteria for Adverse Event”, NCI = National Cancer Institute
 *haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleiset $\geq 10\%$, yleinen $\geq 5\%$ ja $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin 10% :n sijasta raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoijan mielestä olla yhteys pemetreksediin.
 **Toksisuusasteet luokiteltu NCI CTCAE -kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE-kriteerien version 3 mukaan.
 ***Taulukossa luetellut haittavaikutukset on koottu sekä JMEN (pemetreksedin ylläpitohoito, N = 663) että PARAMOUNT tutkimuksista (pemetreksedin jatkettu ylläpitohoito N = 539).
 ****Munuaisten toimintahäiriöihin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulussuodatus, munuaisten vajaatoiminta ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvä – muut.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (mikä tahansa toksisuusaste), joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: kuumeinen neutropenia, infektio, verihiutaleiden vähenemä, ripuli, ummetus, alopesia, pruriitti/kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pinnallinen sairaus (myös sidekalvon tulehdus), suurentunut kyyneleritys, heitehuimaus ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (CTC), joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: allergiset reaktiot/yliherkkyys, eryteema multiforme, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoveritulppa.

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (N = 800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin ≤ 6 sykliä pemetreksediä ylläpitohoitona saaneilla potilailla (N = 519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemetreksediä (N = 281). Kaikkien (kaikki toksisuusasteet) haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi pitemmän altistuksen myötä. Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvä asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pemetreksedin pitkäaikaiskäytössä (≤ 6 sykliä: $3,3\%$, > 6 sykliä: $6,4\%$; $p = 0,046$). Pitkäaikaisessa altistuksessa ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa muissa yksittäisissä asteen 3/4/5 haittavaikutuksissa.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia ja serebrovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, angina pectoris, aivoverisuonitapahtumat ja ohimenevä iskemiakohtaus, on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, yleensä jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu harvoja, mahdollisesti vakavia hepatiittitapauksia.

Pansytopeniaa on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana.

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin koliittia, (myös suoliston ja peräsuolen verenvuoto, joskus kuolemaan johtava sekä suolen perforaatio, nekroosi ja umpisuolen tulehdus [tyfliitti]).

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin interstitiaalista pneumoniittia, johon liittyi hengitysvajaus, joskus kuolemaan johtava.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvoin turvotusta.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu melko harvoin esofagiittia/säteilyesofagiittia.

Pemetreksedin kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia.

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu melko harvoin joko pelkästään pemetreksedillä tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteeseen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnevroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

Sädepneumoniittia on ilmoitettu melko harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoiton jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on ilmoitettu harvoin aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Perifeerisiä iskemiatapauksia on ilmoitettu melko harvoin, ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet raajojen nekroosiin.

Ihon rakkuloitumista on ilmoitettu harvoin, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiamia.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalokit, ATC-koodi: L01BA04

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

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

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B₁₂-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesotelioomassa

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

Lyhenne: CI = luottamusväli

- * p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.
- ** Pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167)

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliomaan liittyvien kliinisesti relevanttien oireiden (kipu ja hengenahdistus) suhteen pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden ryhmään (218 potilasta). Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä hoidon aikana.

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

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

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

Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä – ITT-populaatio

	Pemetreksedi	Dosetakseli
Elossaoloaika (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI HR:lle		(0,82–1,20)
▪ Vertailukelpoisuuden p-arvo (HR)		0,226
Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82–1,16)
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71–0,997)
Vaste (n: vastearvioitu)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vasteprosentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
▪ Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (PC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava (asteen IIIB tai IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (Intention-To-Treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

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

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

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

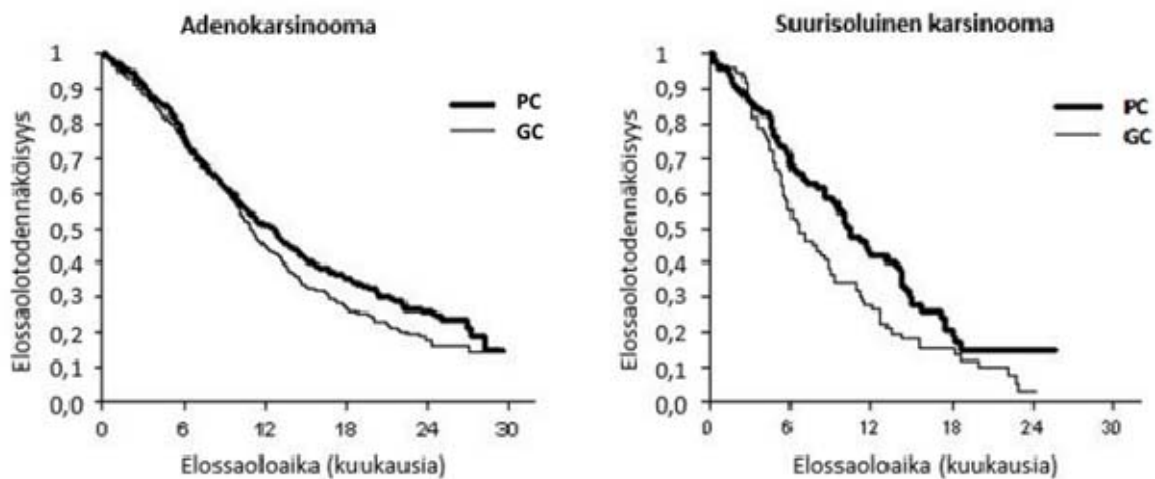
Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisolaisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)		Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)		Paremmuus, p-arvo	
	Pemetreksedi + sisplatiini	Gemsitabiini + sisplatiini				
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarsinooma (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
Suurisolainen (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelisololu (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^aTilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on vertailukelpoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpito-hoidon ($n = 441$) tehoa ja turvallisuutta plaseboon ($n = 222$). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoitoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. Pemetreksedi ei ollut mukana ensilinjan yhdistelmähoidoissa. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ECOG-luokituksessa. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sairauden etenemisen toteamiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksediylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedisykliä.

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

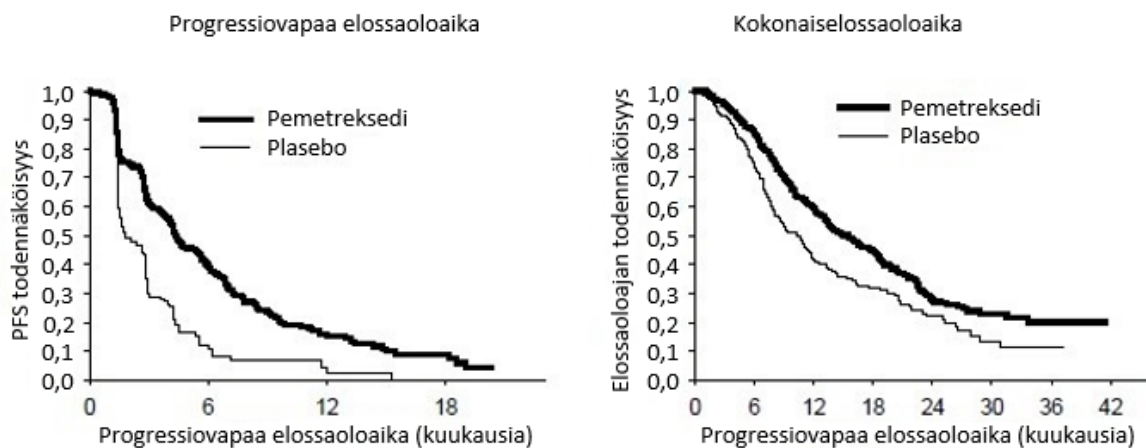
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa NSCLC:n histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 430$, riippumattoman tahon arviointi),

PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47 (95 % CI: 0,37–0,60, $p = 0,00001$). Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ($n = 481$) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88 $p = 0,002$). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 $p = 0,002$).

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

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



PARAMOUNT

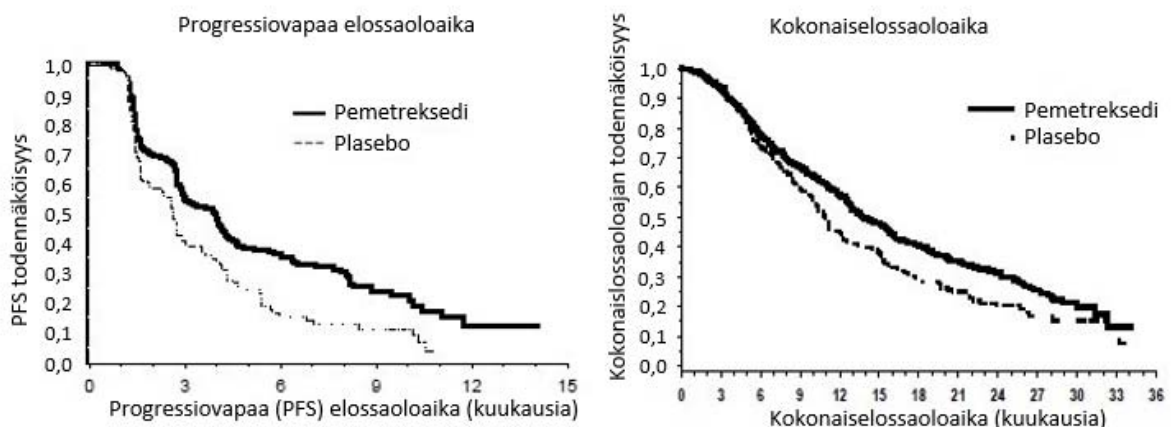
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin ($n = 359$) tehoa ja turvallisuutta plaseboon ($n = 180$) jatkettussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai plaseboa ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoitoon oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmissä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti päätapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinajaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat $n = 472$, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 % CI = 0,51–0,81, $p = 0,0002$). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti

tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistettujen potilaiden tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani pemetreksedi + sisplatiini -ensilinjan hoidon alusta mitattuna oli pemetreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 % CI = 0,47–0,74).

Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen pemetreksediylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaaran potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemetreksedin suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (mukaan lukien taudin levinneisyysaste, ensilinjan hoitovaste, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaika ja progressiovapaata elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min).

Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B₁₂-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Kloorivetyhappo, väkevä (E 507) (pH:n säätöön)
Trometamoli (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo
2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetut ja infuusioliuokset

Kun Pemetrexed Fresenius Kabi valmistetaan ohjeiden mukaan, käyttökuntoon saatettu liuos ja infuusioliuos eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa.

Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I kirkas, väritön lasinen injektiopullo, jossa 20 mm:n klooributyylimuovipulppu ja joka on suljettu vihreällä irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertäväkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.
4. Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen (välikonsentraatin) pitoisuus on 25 mg/ml pemetreksediä (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

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

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta saa antaa vain syövän kemoterapian antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi

antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. tarkat annosteluohjeet myös sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Fresenius Kabi -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

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

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksediä saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitaminivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapiaannosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

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

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

^a Vastaa National Cancer Institutun yleisen toksisuusskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC) (versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta ≥ 2

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

Taulukko 2 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}		
	Pemetreksediannos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa tai asteen 3 tai 4 ripuli.	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Institutun yleiset toksisuusstandardit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

^b Paitsi neurotoksisuus

Mikäli neurotoksisuutta esiintyy, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Taulukko 3 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleiset toksisuusstandardit (CTC^a-aste)	Pemetreksediannos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Institutun yleiset toksisuusstandardit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

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

Vanhukset

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pidiatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

(Standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Antotapa

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8), myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyyttiarvo tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B₁₂-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta sekä asteen 3/4 hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden (kuten neutropenia, kuumeinen neutropenia ja asteen 3/4 neutropenia, johon liittyy infektio) vähenemistä. Siksi pemetreksedihoitoa saaville potilaille annetaan foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

Poikkeavan nesteen kertymisen (esim. pleuraeffuusio, askites) vaikutus pemetreksediin ei ole täysin selvillä.

Faasin 2 tutkimuksessa 31 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain ja stabiili nestekertymä, ei ilmennyt eroja pemetreksedin annoksen mukaan vakioituissa plasmapitoisuuksissa tai puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymää. Näin ollen nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

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

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

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

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana (ks. kohta 4.6).

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Keltakuumerokote: fataalin yleistyneen rokotetaudin riski (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli väsymystä esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, sekä 163 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää sisplatiinia. Molemmissa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät olleet saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini		Sisplatiini	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosityttiarvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosityttiarvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyyttiarvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0

Aineen- vaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleiset	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleiset	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleiset	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleiset	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/ faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleiset	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini- puhdistuman lasku**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2) lukuun ottamatta termiä ”kreatiniinipuhdistuman lasku”

**joka on johdettu termistä ”muut munuaisperäiset / urogenitaaliset”.

***National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja ≤ 5 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, pyreksia, kuumeinen neutropenia, ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen nousu, urtikaria ja rintakipu. Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä sekä foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla diagnosoitiin paikallisesti levinyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi N = 265		Dosetakseli N = 276	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosyyttiaron lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiaron lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleiset	Trombosyyttiaron lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleiset	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/ faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleiset	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon nousu	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-arvon nousu	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma/ hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleiset	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleiset	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

*Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2).

**National Cancer Instituten yleisten toksisuusasteiden (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio/yliherkkyys, kreatiniinin nousu, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, erythema multiforme ja vatsakipu.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat supraventrikulaariset rytmihäiriöt.

Kliinisesti relevantit asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedillä tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n = 164) integroiduissa tuloksissa ja yllä kuvatussa pelkällä pemetreksedillä tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa, lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja ALAT-nousua (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpöpotilaita, jotka

eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, että raskaasti aiemmin kemoterapialla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli maksametastaaseja ja/tai epänormaalit lähtötasoarvot maksan toimintakokeissa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ilmaantuvuus ja vakavuusaste niistä haittatapahtumista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimusvalmisteeseen ja joita on ilmoitettu > 5 %:lla 839 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ynnä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävästi foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 839)		Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 830)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- / granulosyyttiarvon lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiarvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyyttiarvon lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti / nielutulehdus	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli ilman kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleiset	Dyspepsia / närästys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleiset	Ihottuma / ihon kesiminen	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-arvo < 0,05, kun verrataan yhdistelmää pemetreksedi/sisplatiini yhdistelmään gemsitabiini / sisplatiini, Fisherin eksakti testi.

**Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2; NCI 1998).

***National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998 mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sislplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sislplatiinia ja pemetreksediä, olivat: ASAT-arvon suureneminen, ALAT-arvon suureneminen, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, konjunktiviitti ja pienentynyt kreatiniiniin puhdistuma. Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sislplatiinia ja pemetreksediä, olivat: gamma-GT-arvon suureneminen, rintakipu, rytmihäiriö ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti relevantit toksisuustapaukset jakautuivat samalla tavoin molempien sukupuolten välillä kuin koko tutkimuspopulaatiossa, kun tarkasteltiin potilaita, jotka olivat saaneet sekä pemetreksediä että sislplatiinia.

Ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N = 663) ja jatkatussa ylläpitohoitotutkimuksessa (PARAMOUNT: N = 539) tutkittavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa. Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin $> 5\%$:lla potilaista kummassakin tutkimuksen haarassa. Tutkimuksessa 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B₁₂-vitamiinikorvaushoidon.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** (N = 800)		Plasebo*** (N = 402)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleiset	Leukosyyttiä lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliä lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleiset	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti / stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon suureneminen	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon suureneminen	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma / hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleiset	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset	Yleiset	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, CTCAE = ”Common Terminology Criteria for Adverse Event”, NCI = National Cancer Institute
 *haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleiset $\geq 10\%$, yleinen $\geq 5\%$ ja $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin 10% :n sijasta raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoijan mielestä olla yhteys pemetreksediin.
 **Toksisuusasteet luokiteltu NCI CTCAE -kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE-kriteerien version 3 mukaan.
 ***Taulukossa luetellut haittavaikutukset on koottu sekä JMEN (pemetreksedin ylläpitohoito, N = 663) että PARAMOUNT tutkimuksista (pemetreksedin jatkettu ylläpitohoito N = 539).
 ****Munuaisten toimintahäiriöihin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulussuodatus, munuaisten vajaatoiminta ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvä – muut.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (mikä tahansa toksisuusaste), joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: kuumeinen neutropenia, infektio, verihiutaleiden vähenemä, ripuli, ummetus, alopesia, pruriitti/kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pinnallinen sairaus (myös sidekalvon tulehdus), suurentunut kyyneleritys, heitehuimaus ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (CTC), joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: allergiset reaktiot/yliherkkyys, eryteema multiforme, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoveritulppa.

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (N = 800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin ≤ 6 sykliä pemetreksediä ylläpitohoitona saaneilla potilailla (N = 519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemetreksediä (N = 281). Kaikkien (kaikki toksisuusasteet) haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi pitemmän altistuksen myötä. Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvä asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pemetreksedin pitkäaikaiskäytössä (≤ 6 sykliä: $3,3\%$, > 6 sykliä: $6,4\%$; $p = 0,046$). Pitkäaikaisessa altistuksessa ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa muissa yksittäisissä asteen 3/4/5 haittavaikutuksissa.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia ja serebrovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, angina pectoris, aivoverisuonitapahtumat ja ohimenevä iskemiakohtaus, on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, yleensä jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu harvoja, mahdollisesti vakavia hepatiittitapauksia.

Pansytopeniaa on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana.

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin koliittia, (myös suoliston ja peräsuolen verenvuoto, joskus kuolemaan johtava sekä suolen perforaatio, nekroosi ja umpisuolen tulehdus [tyfliitti]).

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin interstitiaalista pneumoniittia, johon liittyi hengitysvajaus, joskus kuolemaan johtava.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvoin turvotusta.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu melko harvoin esofagiittia/säteilyesofagiittia.

Pemetreksedin kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia.

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu melko harvoin joko pelkästään pemetreksedillä tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteeseen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnefroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

Sädepneumoniittia on ilmoitettu melko harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoiton jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on ilmoitettu harvoin aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Perifeerisiä iskemiatapauksia on ilmoitettu melko harvoin, ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet raajojen nekroosiin.

Ihon rakkuloitumista on ilmoitettu harvoin, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA04

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

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

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B₁₂-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesotelioomassa

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

Lyhenne: CI = luottamusväli

- * p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.
- ** Pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167)

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliomaan liittyvien kliinisesti relevanttien oireiden (kipu ja hengenahdistus) suhteen pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden ryhmään (218 potilasta). Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä hoidon aikana.

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

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

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

Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä – ITT-populaatio

	Pemetreksedi	Dosetakseli
Elossaoloaika (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI HR:lle		(0,82–1,20)
▪ Vertailukelpoisuuden p-arvo (HR)		0,226
Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82–1,16)
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71–0,997)
Vaste (n: vastearvioitu)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vasteprosentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
▪ Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (PC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava (asteen IIIB tai IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (Intention-To-Treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

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

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

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

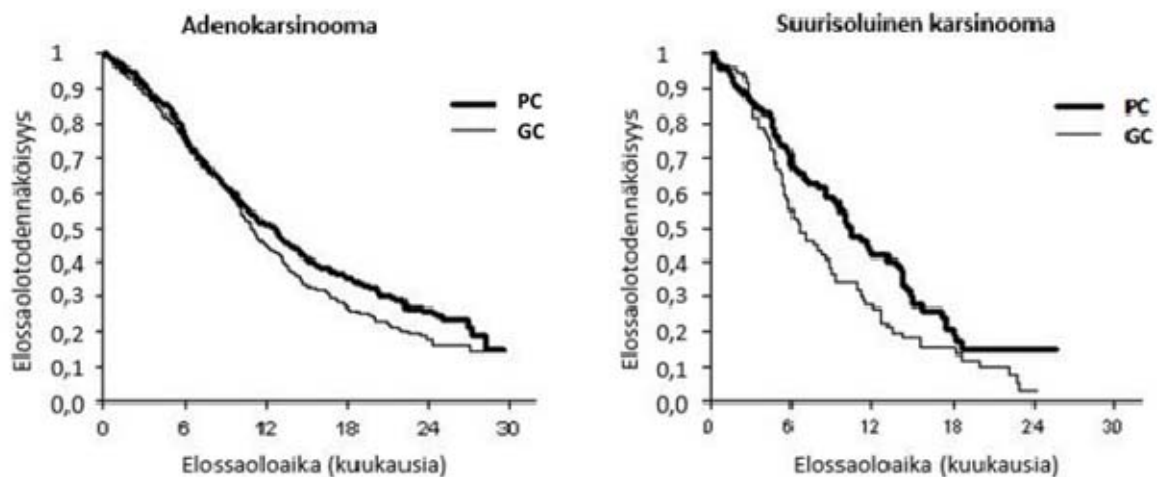
Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisolaisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)		Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)		Paremmuus, p-arvo	
	Pemetreksedi + sisplatiini	Gemsitabiini + sisplatiini				
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarsinooma (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
Suurisolainen (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelisolu (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^aTilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on vertailukelpoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpitoisuuden (n = 441) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 222). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoitoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaatinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemtasiabiiniin, paklitakseliiniin tai dosetakseliiniin. Pemetreksedi ei ollut mukana ensilinjan yhdistelmähoidoissa. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ECOG-luokituksessa. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sairauden etenemisen toteamiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksediylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedisykliä.

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

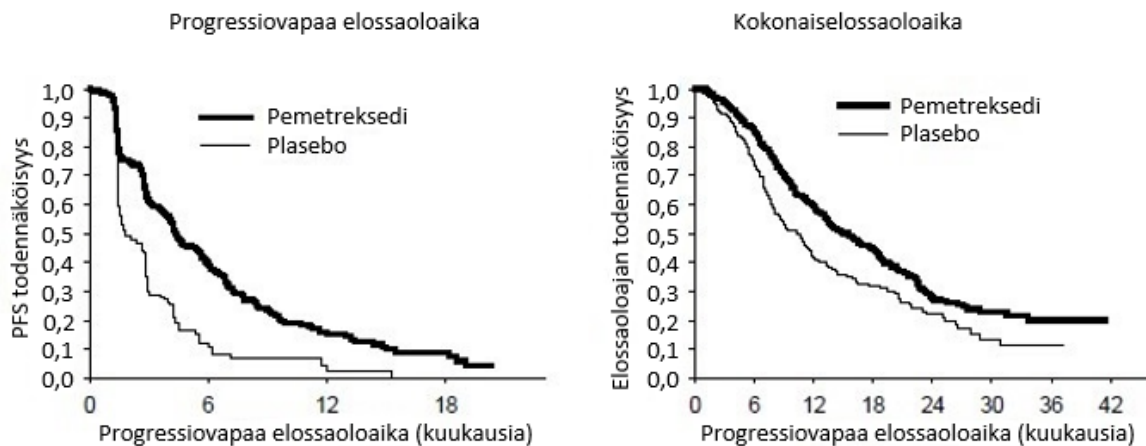
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa NSCLC:n histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (n = 430, riippumattoman tahon arviointi),

PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47 (95 % CI: 0,37–0,60, p = 0,00001). Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä (n = 481) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

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

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



PARAMOUNT

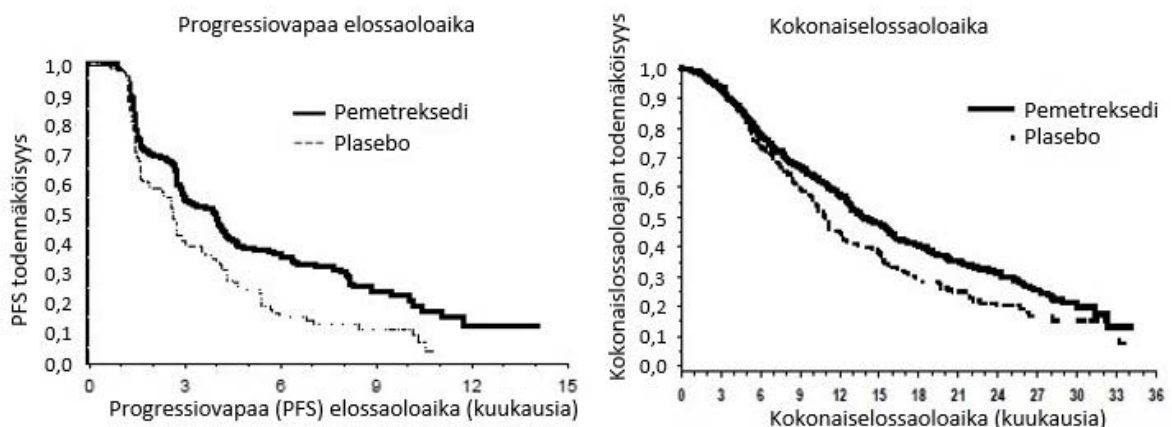
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatkettussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai plaseboa ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitoaloiutukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmissä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti päätapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinajaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n = 472, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 % CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti

tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistettujen potilaiden tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani pemetreksedi + sisplatiini -ensilinjan hoidon alusta mitattuna oli pemetreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 % CI = 0,47–0,74).

Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen pemetreksediylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaaran potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemetreksedin suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (mukaan lukien taudin levinneisyysaste, ensilinjan hoitovaste, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaika ja progressiovapaata elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min).

Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B₁₂-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Kloorivetyhappo, väkevä (E 507) (pH:n säätöön)
Trometamoli (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetut ja infuusioliuokset

Kun Pemetrexed Fresenius Kabi valmistetaan ohjeiden mukaan, käyttökuntoon saatettu liuos ja infuusioliuos eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa.

Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I kirkas, väritön lasinen injektiopullo, jossa 20 mm:n klooributyylimuovipulppu ja joka on suljettu sinisellä irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.
4. Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire
GU35 0NF
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä.

Yksi injektiopullo sisältää käyttökuntoon saattamisen jälkeen 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, väkevä kloorivetyhappo, trometamoli

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yhtä käyttökertaa varten.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä.

Yksi injektiopullo sisältää käyttökuntoon saattamisen jälkeen 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, väkevä kloorivetyhappo, trometamoli

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yhtä käyttökertaa varten.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat hoidon tällä lääkkeellä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta
3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Fresenius Kabi on syöpälääke.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta voidaan myös antaa yhdessä sisplatiinilääkkeen kanssa pitkälle edennyttä keuhkosyöpää sairastavien potilaiden alkuhoidoksi.

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta voidaan määrätä pitkälle edenneeseen keuhkosyöpään, johon on saatu hoitovaste tai sairaudentila on pääosin muuttumaton ensilinjan kemoterapian jälkeen.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta

Älä käytä Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Fresenius Kabi ei ehkä sovi sinulle.

Sinulta otetaan verinäytteitä ennen jokaista infuusiota sen arvioimiseksi, toimivatko munuaisesi ja maksasi riittävän hyvin ja onko sinulla riittävästi verisoluja, jotta voit saada Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon yleisen terveydentilasi ja huonojen veriarvojen perusteella. Jos saat myös sisplatiinia, lääkäri varmistaa, että nestetasapainosi on riittävän hyvä ja että saat asianmukaista hoitoa ennen sisplatiinin antoa ja sen jälkeen oksentelun ehkäisemiseksi.

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

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

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

Jos keuhkojesi ympärille on kertynyt nestettä, lääkäri saattaa päättää poistaa nesteen ennen Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen antamista.

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pediatriisille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Fresenius Kabi

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

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, **kerro siitä lääkärillesi**. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon aikana.

Imetys

Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi.

Imettäminen on keskeytettävä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pemetrexed Fresenius Kabi saattaa aiheuttaa väsymystä. Ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pemetrexed Fresenius Kabi -annos on 500 mg/m² (kehon pinta-ala). Sinulta mitataan pituus ja paino kehon pinta-alan määrittämiseksi. Lääkäri käyttää kehon pinta-alaa sopivan annoksen määrittämiseksi. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi ja yleisen terveydentilasi perusteella. Sairaala- apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa Pemetrexed Fresenius Kabi -kuiva-aineen 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuokseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

Saat Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen aina laskimoinfuusiona. Infuusio kestää noin 10 minuuttia.

Kun Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa: Lääkäri tai sairaala- apteekkihenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Fresenius Kabi -infuusion jälkeen. Sisplatiini-infuusio kestää noin 2 tuntia.

Saat infuusion yleensä 3 viikon välein.

Muut lääkkeet:

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

Vitamiinilisä: lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiini) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Fresenius Kabi -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Fresenius Kabi -hoitosykliä). Saat B₁₂-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- Kuume tai infektio (yleinen): jos ruumiinlämpösi on 38 °C tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava
- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai nopea sydämen syke (melko harvinaista).
- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (hyvin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (hyvin yleistä) / kirvelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosasi voi olla normaalia matalampi, mikä on hyvin yleistä).
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehdy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosasi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Muita Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käytössä esiintyviä haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

matalat valkosoluarvot
 matala hemoglobiini (anemia)
 alhaiset trombosyytit
 ripuli
 oksentelu
 kipu, punoitus, turvotus tai haavaumia suussa
 pahoinvointi
 ruokahalun puute
 uupumus (väsymys)
 ihottuma
 hiustenlähtö
 ummetus
 tuntoaistin heikkeneminen
 munuaiset: epänormaalit veriarvot.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

allergiset reaktiot: ihottuma/kirvelyä tai kihelmöintiä
 infektio, myös yleisinfektio
 kuume
 nestehukka
 munuaisten vajaatoiminta
 ihoärsytys ja kutina
 rintakipu
 lihasheikkous
 sidekalvotulehdus (tulehdus silmässä)
 vatsanväänneet
 vatsakivut
 makuaistin muutoksia
 maksakokeissa epänormaaleja veriarvoja
 vetistävät silmät.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

äkillinen munuaisten vajaatoiminta
 nopea pulssi
 ruokatorven limakalvon tulehdus potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ja Pemetrexed Fresenius Kabia
 koliitti (paksusuolen limakalvon tulehdus, johon voi liittyä verenvuotoa suoliston tai peräsuolen alueelta)
 interstitiaalinen pneumoniitti (keuhkorakkuloiden pesäkemäinen arpeutumisen)
 turvotus (jonka aiheuttaa liiallinen neste kudoksissa)
 joillakin potilailla sydänkohtaus, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon aikana, yleensä jonkin toisen syöpähoidon samanaikaisen käytön yhteydessä
 pansytopenia – matalat valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden määrät

sädepneumoniittia (sädehoitoon liittyvä keuhkokuume, jossa keuhkorakkulat arpeutuvat) voi ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet myös sädehoitoa joko ennen Pemetrexed Fresenius Kabi -hoitoa, sen aikana tai Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon jälkeen
raajojen kipu, lämpötilan lasku ja värinmuutos
keuhkoveritulppa.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)
iholla ilmeneviä sädehoidon myöhäisreaktioita (ihottumaa, joka muistuttaa vaikeaa auringon polttamaa) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa päiviä tai vuosia aikaisemmin
rakkulainen ihottuma (rakkulainen ihotauti), myös Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaali nekrolyysi
immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia (vasta-ainevälitteinen punaisten verisolujen tuhoutuminen)
hepatiitti (maksatulehdus)
anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio).

Esiintymistiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
alaraajojen särkevä ja punoittava turvotus
lisääntynyt virtsan erityys
jano ja lisääntynyt veden kulutus
hypernatremia; veren natriumrunsaus.

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

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetut liuokset ja infuusioliuokset: Valmiste pitää käyttää välittömästi. Kun valmistusohjeita noudatetaan, käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy 24 tuntia jääkaapissa. Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta huoneenlämmössä.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia havaittavissa.

Tämä lääke on yhtä käyttökertaa varten.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä.

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) sisältää 25 mg/ml pemetreksediä. Terveysthuollon ammattilaisen pitää laimentaa liuos edelleen ennen sen antamista.

Muut aineet ovat mannitoli, väkevä kloorivetyhappo ja trometamoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pemetrexed Fresenius Kabi on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektiopullossa. Se on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Fresenius Kabi nv
Tél/Tel: +32 (0)3 880 73 00

Lietuva

Fresenius Kabi Baltics UAB
Tel: +370 52609169

България

Fresenius Kabi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 (0) 2 971 02 63

Luxembourg/Luxemburg

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Tél/Tel: +49 (0)6172 686 0

Česká republika

Fresenius Kabi s.r.o.
Tel: + 420 2 25 27 0111

Magyarország

Fresenius Kabi Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 250 8371

Denmark

Fresenius Kabi
Tlf: + 45 33 18 16 00

Malta

Fresenius Kabi Limited
Tel: +44 (0) 1928 533 533

Deutschland

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)6172 686 0

Nederland

Fresenius Kabi Nederland BV
Tel: +31 (0)30 698 52 70

Eesti

KBM Pharma OÜ
Tel: +372 733 8080

Norge

Fresenius Kabi Norge AS
Tlf: + 47 69211100

Ελλάδα

Fresenius Kabi Hellas A.E.
Τηλ: + 0030 210 6542909

Österreich

Fresenius Kabi Austria GmbH
Tel: +43 316 249 0

España

Fresenius Kabi España S.A.U

Polska

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Tel: + 932256580

France

Fresenius Kabi France
Tél: +33 1 41 14 26 00.

Hrvatska

Fresenius Kabi d.o.o.
Tel: +385 1 2333 242

Ireland

Fresenius Kabi Limited
Tel: +44 (0) 1928 533 533

Ísland

Fresenius Kabi
Sími: + 45 33 18 16 00

Italia

Fresenius Kabi Italia S.r.l
Tel: + 39 045 6649311

Κύπρος

Fresenius Kabi Hellas A.E
Τηλ: + 0030 210 6542909

Latvija

KBM Pharma SIA
Tel: +371 67103113

Tel.: + 0048 22 345 67 89

Portugal

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda
Tel: + 351 21 424 1280

România

S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.
Tel: + 40 (0)268 40 62 60

Slovenija

Medias International d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 52 02 300

Slovenská republika

Fresenius Kabi s.r.o.
Tel: + +421 244 633 727

Suomi/Finland

Fresenius Kabi Ab
Puh/Tel: + 358 9 4281 550

Sverige

Fresenius Kabi AB
Tel: +46 18 644000

United Kingdom

Fresenius Kabi Limited
Tel: +44 (0) 1928 533 533

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. **Pemetrexed Fresenius Kabi_100 mg:**
Saata 100 mg:n injektiopullo käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pemetrexed Fresenius Kabi_500 mg:

Saata 500 mg:n injektiopullo käyttökuntoon lisäämällä 20 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.

4. Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi ei ole yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet: Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöön valmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkija ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin rakkuloita aiheuttamattomien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.