

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 11 mg natriumia.

Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 54 mg natriumia.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 1 000 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 108 mg natriumia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

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

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

Annostus

Pemetrexed Hospira -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Hospira -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 sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Hospira -monoterapia

Potilaille, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Hospira -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 monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 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 (1 000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuvasta, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilaille tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

Kokonaisbilirubiini $\leq 1,5$ x normaaliarvon yläraja. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiainotransferaasi (ASAT) ja alaniiniainotransferaasi (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 Hospira -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

Taulukko 1. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) $< 500/\text{mm}^3$ ja trombosyyttimäärän alin arvo $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo $< 50\,000/\text{mm}^3$ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo $< 50\,000/\text{mm}^3$ ja potilaalla on verenvuoto ^a riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
^a Vastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuusskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta ≥ 2 .	

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

Taulukko 2. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a, b}		
	Pemetrexed Hospira -annos (mg/m^2)	Sisplatiiniannos (mg/m^2)
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 Instituten yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998)		
^b Paitsi neurotoksisuus		

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

Taulukko 3. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleiset toksisuusskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetrexed Hospira -annos (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 Hospira -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.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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 pemetreksediä pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (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, minkä vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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 transaminaasit $> 3,0$ x normaaliarvon yläraja (ei maksametastaaseja) tai $> 5,0$ x normaaliarvon yläraja (maksametastaaseja), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

Antotapa

Pemetrexed Hospira annetaan laskimoon. Pemetrexed Hospira annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Hospira -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Hospira -valmisteen käsittely-, käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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 $\geq 1\,500$ 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 liittyi 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 munuaishaitoille altistavia vaaratekijöitä, kuten dehydraatio, korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

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

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

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtumia, on raportoitu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä 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 sukupuoliyhdynnästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä 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 annetaan muita sädeherkistäjiä.

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

Apuaineet

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektio-pullossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 54 mg natriumia injektio-pullossa. Tämä vastaa noin 2,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 108 mg natriumia injektio-pullossa. Tämä vastaa noin 5,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

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 on tarpeen mukaan seurattava 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 on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) isot annokset steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, kuten ibuprofeeni > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappo (> 1,3 g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin puhdistumaa ja siten lisätä pemetreksedin haittavaikutuksia. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, jos pemetreksedin kanssa käytetään samanaikaisesti suuria annoksia NSAID-lääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 80 ml/min).

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

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin 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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa 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, erittyykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoa 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Potilaita on siksi kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli sitä esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Taulukko 4. Kaiken asteisten haittavaikutusten yleisyys kausaliiteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs. dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini vs. gemsitabiini ja sisplatiini), JMCH (pemetreksedi+sisplatiini vs. sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi vs. lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Infektiot	Infektiot ^a Nielutulehdus	Sepsis ^b			Verinahan- verinahan- alaisen kudoksen tulehdus	
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Hemoglobiinin lasku	Kuumeinen neutropenia Verihiutaleiden määrän lasku	Pansytopenia	Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen				
Hermosto		Makuhäiriöt Perifeerinen motorinen neuropatia	Aivoverenkiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus			

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
		Perifeerinen sensorinen neuropatia Huimaus	Kallonsisäinen verenvuoto			
Silmät		Sidekalvon tulehdus Kuivat silmät Lisääntynyt kyynelnesteen erityys Keratoconjunctivitis sicca Silmäluomien turvotus Silmän pinnan sairaus				
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Rytmihäiriö	Rasitusrintakipu Sydäninfarkti Sepelvaltimotauti Supraventrikulaarinen rytmihäiriö			
Verisuonisto			Perifeerinen iskemia ^c			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia Interstitiaalinen pneumoniitti ^{b,d}			
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoinvointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Peräsuoliverenvuoto Maha-suolikanavan verenvuoto Suolen puhkeama Ruokatorvitulehdus Paksusuolitulehdus ^e			
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Ihon hilseily	Hyperpigmentaatio Kutina Monimuotoinen punavihoittuma		Eryteema	Stevens-Johnson syndrooma ^b Toksinen epidermaali-nekrolyysi ^b	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
		Hiustenlähtö Nokkosihottuma			Pemphigoidi Rakkulaihottuma Hankinnainen rakkulainen epidermolyysi Erytematoottinen turvotus ^f Pseudoselliitti Dermatiitti Rohtuma Kutinatauti	
Munuaiset ja virtsatie	Kreatiinipuhdistuman lasku Veren kreatiinin nousu ^e	Munuaisten vajaatoiminta Glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen				Nefrogeeninen diabetes insipidus Munuaistiehyiden kuolio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Kipu Turvotus Rintakipu Mukosiitti				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu				
Vahingot, myrkytykset ja menettelytapaan liittyvät komplikaatiot			Säteilyn aiheuttama esofagiitti Säteilyn aiheuttama pneumoniitti	Recall-ilmiö		

^a lisäksi neutropenia tai ei neutropeniaa

^b johti joissain tapauksista kuolemaan

^c johti joskus ääriosien nekroosiin

^d lisäksi hengitysvajaus

^e havaittu ainoastaan yhdessä sislplatiinin kanssa

^f pääasiassa alaraajoissa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 pemetreksedin yliannostuksen 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.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä myönnettyjen käyttöaiheiden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja 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.

Taulukko 5. Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesoteliomassa

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)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % CI)	(10,0–14,4)	(7,8–10,7)	(11,4–14,9)	(8,4–11,9)
Log rank p-arvo ^a	0,020		0,051	
Kasvaimen etenemiseen kuluneen ajan mediaani (kk)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % CI)	(4,9–6,5)	(2,8–4,4)	(5,3–7,0)	(2,8–4,5)
Log rank p-arvo ^a	0,001		0,008	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (kk)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % CI)	(3,9–4,9)	(2,1–2,9)	(4,3–5,6)	(2,2–3,1)
Log rank p-arvo ^a	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprocentti ^b	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % CI)	(34,8–48,1)	(12,0–22,2)	(37,8–53,4)	(13,8–26,6)
Fisherin eksakti p-arvo ^a	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli.
^ap-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.
^bPemetreksedi/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N=225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N=167).

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista keuhkopussin pahanlaatuiseen 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 keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprocentti oli 14,1 %.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksediä saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n=283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia 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 levyepiteelikarsinooma (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).

Taulukko 6. Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – 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)	
• Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
Progressiivapaa 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-pienisoluinen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito

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

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

Progressiivapaa 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 27,3–33,9) 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 1 725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

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

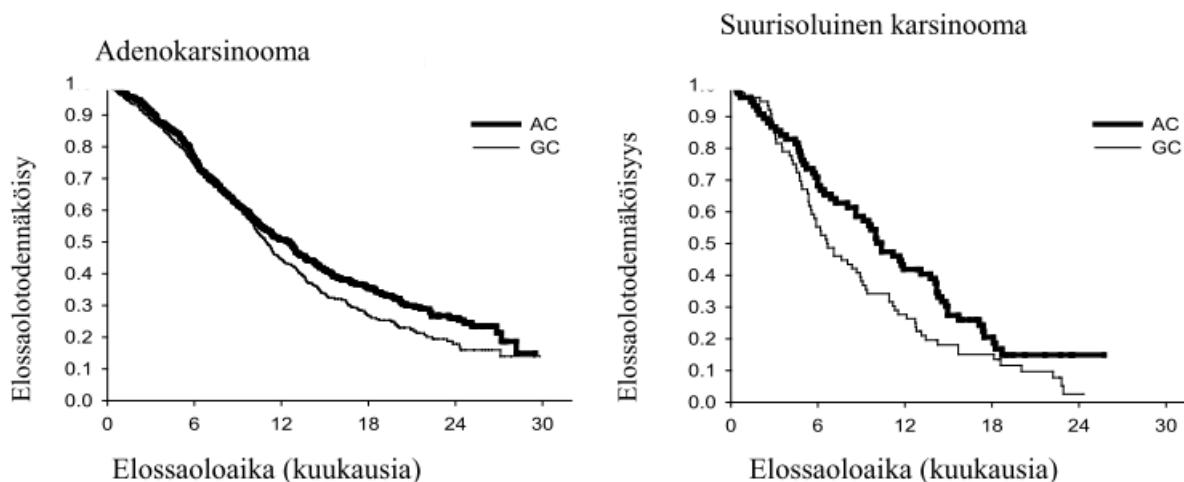
Taulukko 7. Teho: pemetreksedi+sisplatiini vs. gemsitabiini+sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT-populaatio (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adeno-karsinooma (N=847)	12,6 (10,7–13,6)	N=436	10,9 (10,2–11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisoluisen (N=153)	10,4 (8,6–14,1)	N=76	6,7 (5,5–9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N=252)	8,6 (6,8–10,2)	N=106	9,2 (8,1–10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteeli-solu (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=hoitoaikomus; N=populaation koko.

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

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselessaolo, 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), trombosyytisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, p=0,002), erytropoietiinia/darbopoietiinia (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 pemtreksedi-ylläpito-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. Pemtreksedi 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) pemtreksedi-ylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemtreksedi-sykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemtreksedi-sykliä.

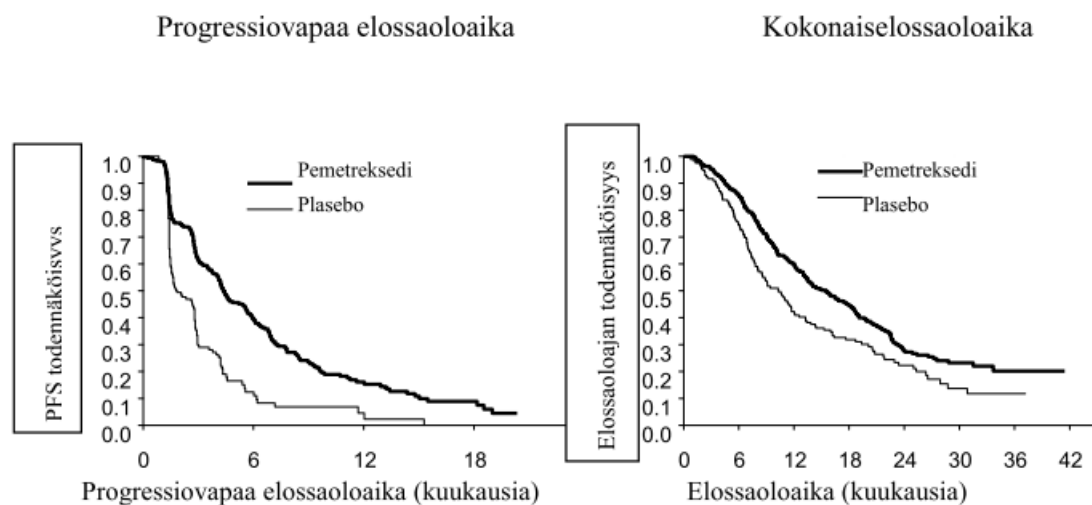
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemtreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n=581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemtreksedihaarassa 4 kuukautta ja plasebohaarassa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

Yhtenevästi muiden pemtrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (n=430, riippumattoman tahon arviointi), PFS:n mediaani oli pemtreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47, 95 % CI: 0,37–0,60, $p=0,00001$. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (n=481), mediaanielossaoloaika oli pemtreksedihaarassa 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-pienisoluinen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemtreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 $p=0,002$).

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

Pemtreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



PARAMOUNT

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemtreksedin (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 histologiaaltaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemtreksedi+sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemtreksedi+sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemtreksedia tai plaseboa jatkettuna ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemtreksedi+sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Jatkettuun ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemtreksedi+sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitoaloiutukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa sekä pemtreksedi- että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemtreksedi -jatkettua ylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 sykliä pemtreksedia.

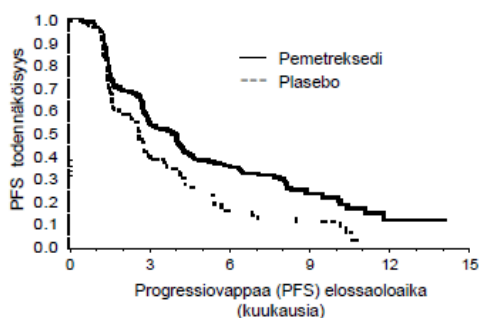
Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemtreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinajan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n=472, mediaanit pemtreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI=0,51–0,81, p=0,0002). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistetuilla potilailla pemtreksedi+sisplatiini ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani oli pemtreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 %, CI=0,47–0,74).

Pemtreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen, pemtreksedi-ylläpitohoitoaarassa 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 % pemtreksedihaaran potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemtreksedin 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. Pemtreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemtreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon

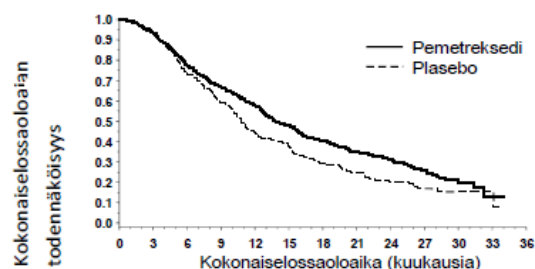
alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % Pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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 randomisoinnista)

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/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. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välkonsentraatti) ja infuusioliuokset

Käyttökuntoon saatetun välkonsentraattiliuoksen ja infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on 24 tuntia alkuperäisen injektio pullon käyttöönvalmistuksesta alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee 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.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyyppin I lasia oleva kumitulppallinen injektio pullo, joka sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Pakkauksessa on 1 injektio pullo.

Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyyppin I lasia oleva kumitulppallinen injektio pullo, joka sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Pakkauksessa on 1 injektio pullo.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyyppin I lasia oleva kumitulppallinen injektio pullo, joka sisältää 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Pakkauksessa on 1 injektio pullo.

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 Hospira -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton).
Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton).
Yhden 1 000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton).
Tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis välikonsentraattiliuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun välikonsentraattiliuoksen pH on 6,6–7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**
4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattiliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla 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. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jättemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002
EU/1/15/1057/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 25 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 100 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 500 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 1 000 mg:aa pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää noin 54 mg natriumia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää noin 108 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen tai vihreänkeltainen neste, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia.

pH on 7,3–8,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Pemetrexed Hospira 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 Hospira 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 Hospira 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 hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

Annostus

Pemetrexed Hospira -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Hospira -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 sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Hospira -monoterapia

Potilaille, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Hospira -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 monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkaa koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1 000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailta tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $\geq 1\,500$ 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 Hospira -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

Taulukko 1. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) < 500/mm ³ ja trombosyyttimäärän alin arvo ≥ 50 000/mm ³	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm ³ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm ³ ja potilaalla on verenvuoto ^a riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
^a Vastaa National Cancer Instituten 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 Hospira -hoito tulee keskeyttää, kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

Taulukko 2. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a, b}		
	Pemetrexed Hospira -annos (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 Instituten yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998)		
^b Paitsi neurotoksisuus		

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

Taulukko 3. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleiset toksisuusskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetrexed Hospira -annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta
^a National Cancer Instituten yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998)		

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla olisi suurempi 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 pemetreksediä pediatrien potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (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, minka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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 transaminaasit $> 3,0$ x normaaliarvon yläraja (ei maksametastaaseja) tai $> 5,0$ x normaaliarvon yläraja (maksametastaaseja), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

Antotapa

Pemetrexed Hospira annetaan laskimoon. Pemetrexed Hospira annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Hospira -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Hospira -valmisteen laimennusohjeet ennen antoa ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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 $\geq 1\ 500$ 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 liittyi 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 kortikosteroideja 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, korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

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

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

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtumia, on raportoitu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä 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, on käytettävä 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 annetaan muita sädeherkistäjiä.

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

Apuaineet

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää noin 54 mg natriumia, joka vastaa 2,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää noin 108 mg natriumia, joka vastaa 5,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 on tarpeen mukaan seurattava 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 on tarpeen mukaan seurattava huolellisesti.

Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) isot annokset steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, kuten ibuprofeeni > 1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappo (> 1,3 g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin puhdistumaa ja siten lisätä pemetreksedin haittavaikutuksia. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, jos pemetreksedin kanssa käytetään samanaikaisesti suuria annoksia NSAID-lääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 80 ml/min).

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

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin 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 merkittävästi 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 antikoagulanttihoitoa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa 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, erittyykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoa ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Pemetreksedin on kuitenkin ilmoitettu voivan aiheuttaa väsymystä. Potilaita on siksi kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli sitä esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Taulukko 4. Kaiken asteisten haittavaikutusten yleisyys kausaliiteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs. dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini vs. gemsitabiini ja sisplatiini), JMCH (pemetreksedi+sisplatiini vs. sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi vs. lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

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

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Rytmihäiriö	Rasitusrintakipu Sydäninfarkti Sepelvaltimotauti Supraventrikulaarinen rytmihäiriö			
Verisuonisto			Perifeerinen iskemia ^c			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia Interstitiaalinen pneumoniitti ^{b,d}			
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoinvointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Peräsuoliverenvuoto Maha-suolikanavan verenvuoto Suolen puhkeama Ruokatorvitulehdus Paksusuolitulehdus ^c			
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma Ihon hilseily	Hyperpigmentaatio Kutina Monimuotoinen punavihoittuma Hiustenlähtö Nokkosihottuma		Eryteema	Stevens-Johnson syndrooma ^b Toksinen epidermaalinekrolyysi ^b Pemfigoidi Rakkulaihottuma Hankinnainen rakkulainen epidermolyyysi Erytematoottinen turvotus ^f Pseudoselliitti Dermatiitti Rohtuma Kutinatauti	
Munuaiset ja	Kreatiinipuh-	Munuaisten				Nefro-

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
virtsatiet	distuman lasku Veren kreatiinin nousu ^e	vajaatoiminta Glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen				geeninen diabetes insipidus Munuaistiehyiden kuolio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Kipu Turvotus Rintakipu Mukosiitti				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu				
Vahingot, myrkytykset ja menettelytapaan liittyvät komplikaatiot			Säteilyn aiheuttama esofagiitti Säteilyn aiheuttama pneumoniitti	Recall-ilmiö		

^a lisäksi neutropenia tai ei neutropeniaa

^b johti joissain tapauksista kuolemaan

^c johti joskus ääriosien nekroosiin

^d lisäksi hengitysvajaus

^e havaittu ainoastaan yhdessä sislplatiinin kanssa

^f pääasiassa alaraajoissa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 tukihoidon tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä tulee harkita pemetreksedin yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että pemetreksedi käyttäytyy monikohteisen antifolaatin tavoin estämällä tymidylaattisyntaasia (TS), dihydrofolaattireduktaasia (DHFR) ja glysinamidiribonukleotidiformyyli transferaasia (GARFT), jotka ovat välttämättömiä folaatista riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folylylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien 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. Polyglutamaoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä myönnettyjen käyttöaiheiden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja 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.

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

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

Lyhenne: CI = luottamusväli.

^ap-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

^bPemetreksedi/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N=225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N=167).

Keuhkosyövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista keuhkopussin pahanlaatuiseen 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 keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, toisen linjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksediä saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n=283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia saaneilla potilailla (ITT n=288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin dosetakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluista keuhkosyöpää, 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 turvallisuusprofiiliin 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).

Taulukko 6. Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – 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)	
• Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
Progressiivapaa 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 (AC) yhdistelmään gemitabiini+sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaatinen (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 gemitabiini+sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

Tehoa arvioitiin primaarisen muuttujan suhteen ITT-populaatiossa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien 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 AC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

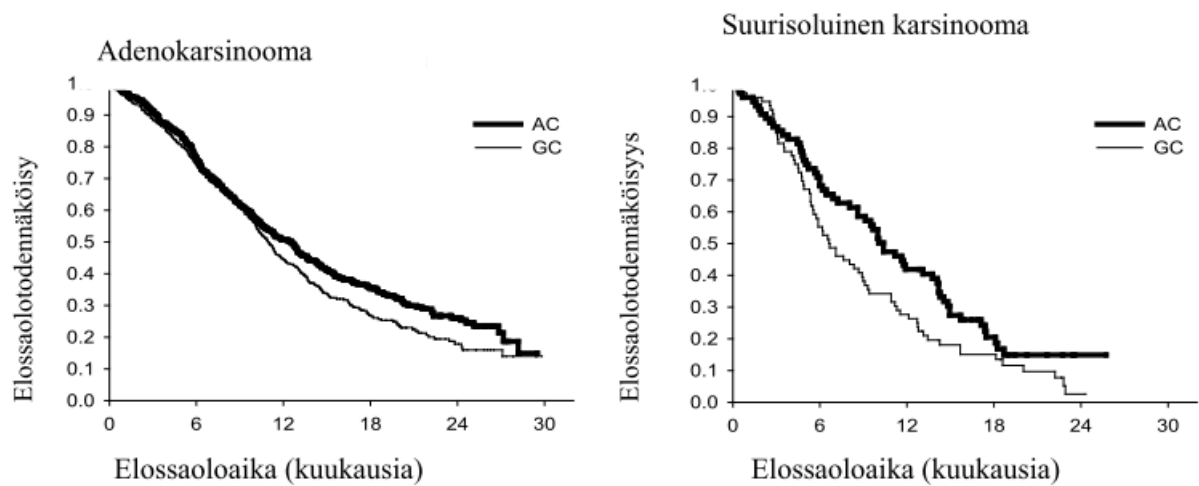
Progressiovapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi+sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemitabiini+sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,9) hoitoryhmässä pemetreksedi+sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0–31,4) hoitoryhmässä gemitabiini+sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1 725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan havaittiin kliinisesti merkityksellisiä eroja elossaoloajassa, katso seuraava taulukko.

Taulukko 7. Teho: pemetreksedi+sisplatiini vs. gemitabiini+sisplatiini ei-pienisoluisen 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	Gemitabiini + 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
Adeno-karsinooma (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
Levyepiteeli-solu (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=hoitoaikomus; N=populaation koko.						
^a Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (noninferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on noninferiorityä osoittava raja-arvo (p < 0,001).						

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



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

Pemetreksedi+sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %, $p < 0,001$), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %, $p < 0,001$), trombosyyttisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, $p=0,002$), erytropoietiinia/darbopoietiinia (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 pemetreksedi-ylläpito-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) pemetreksedi-ylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedi-sykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedi-sykliä.

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

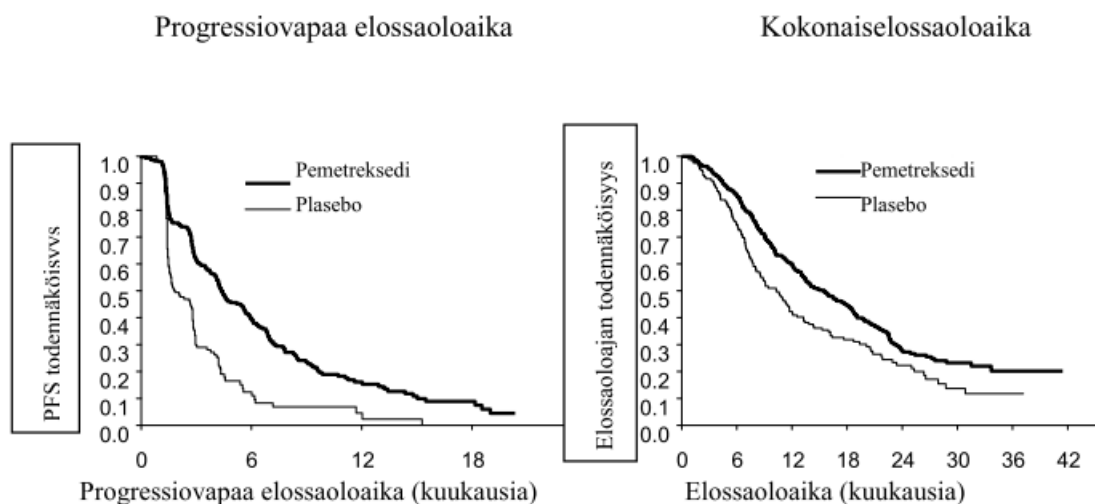
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailta, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n=430$, riippumattoman tahon arviointi), PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47, 95 % CI: 0,37–0,60, $p=0,00001$. Niillä NSCLC-potilailta, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen 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-pienisoluinen 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 pääosin levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiovapaassa elinajassa (PFS) ja kokonaiselossaoloajassa (OS) saadut tulokset eivät viittaa pemetreksedin paremmuuteen plaseboon nähden.

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



PARAMOUNT

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

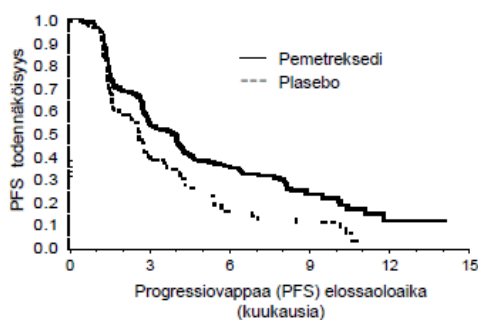
Tutkimus saavutti päätapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinajaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat $n=472$, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI=0,51–0,81, $p=0,0002$). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistetuilla potilailla pemetreksedi+sisplatiini ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan

elinajan mediaani oli pemetreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 %, CI=0,47–0,74).

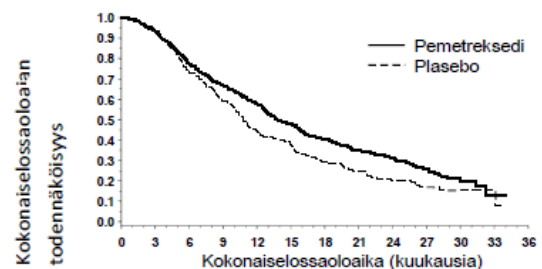
Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen, pemetreksedi-ylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96, $p=0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaaran 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 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 randomisoinnista)

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/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 suurenevat 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. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

Pemetreksedi ei ollut mutageeninen kiinanhamsterin munasoluilla tehdyssä 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

Monotioglyseroli
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Laimennettu liuos

Pemetreksedi-infuusioliuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi käytön aikana on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee 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.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas, piidioksidilla sisäpuolelta päällystetty tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä tulpan päällä irti napsautettava (flip-off) muovikiekko. Injektiopullot saattavat olla suojattu ONCO-TAIN-suojavyötteellä.

Yksi injektiopullo sisältää joko 4 ml, 20 ml tai 40 ml konsentraattia.

Pakkauskoot

1 x 4 ml:n injektiopullo (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml:n injektiopullo (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml:n injektiopullo (1 000 mg/40 ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Hospira -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Oikea määrä pemetreksedikonsentraattia pitää laimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
4. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
6. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Iso-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumhemipentahydraattina)

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi. (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

ONCO-TAIN

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 500 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumhemipentahydraattina).
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi. (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

ONCO-TAIN

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 500 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 1 000 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina)
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi. (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

ONCO-TAIN

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 1 000 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 25 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 4 ml:n injektioampulli sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 100 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 500 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 40 ml:n injektioampulli sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 1 000 mg:aa pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Monotioglyseroli, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

1 injektioampulli

ONCO-TAIN

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Laimenna ennen käyttöä.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml injektiopullo
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml injektiopullo
EU/1/15/1057/006 1 000 mg/40 ml injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

Laimenna ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1 000 mg/40 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

pemetreksedi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Pemetrexed Hospira on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Hospira on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed Hospira 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 Hospira -valmistetta

Älä käytä Pemetrexed Hospira -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Hospira -hoitoa.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Hospira 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 Hospira -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai lykätä hoitoa 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 Hospira -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 Hospira -valmisteen kanssa.

Jos sinulla on tai on ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Hospira

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 pemtreksedi-infuusion aiotun antopäivän ja/tai munuaistoiminnan perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuuluuko jokin käyttämäsi lääkkeistä NSAID-lääkkeisiin, kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kerro lääkärillesi tai hoitohenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärillesi. Pemtreksedin käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Lääkäri keskusteleo kanssasi pemtreksedihoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemtreksedihoidon aikana.

Imetys

Jos imetat, kerro siitä lääkärillesi. Imettäminen on keskeytettävä pemtreksedihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Pemetrexed Hospira sisältää natriumia

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektio-pullossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 54 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) injektiopullossa. Tämä vastaa 2,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 108 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) injektiopullossa. Tämä vastaa 5,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Pemetrexed Hospira -valmistetta käytetään

Pemetrexed Hospira -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 Hospira-kuiva-aineen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Kun Pemetrexed Hospira -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa: Lääkäri tai hoitohenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Hospira -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 Hospira -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 Hospira -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Hospira -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Hospira -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Hospira -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Hospira -hoitosykliä). Saat B₁₂-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä 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 erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).

- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirvelystä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosasi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosasi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästyistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Pemetreksedin haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä)

Infektio

Nielutulehdus (kurkkukipu)

Matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietynä tyyppinen valkosolu)

Matalat valkosoluarvot

Matala hemoglobiini

Kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa

Ruokahalun puute

Oksentelu

Ripuli

Pahoinvointi

Ihottuma

Ihon hilseily

Epänormaalit veriarvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä

Uupumus (väsymys).

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Veren infektio

Kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietynä tyyppinen valkosolu)

Matala verihiutaleiden määrä

Allerginen reaktio

Nestehukka

Makuaistin muutokset

Vaurioita liikehermoissa, mikä saattaa aiheuttaa lihasten heikkoutta ja surkastumista (menetystä) ensisijaisesti käsivarsissa ja jaloissa

Vaurioita tuntohermoissa, mikä saattaa aiheuttaa tuntoaistien heikkenemistä, polttavaa kipua, epävakautta askellusta

Huimaus

Sidekalvon (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) tulehdus tai turvotus

Kuivat silmät

Vetistävät silmät

Kuiva sidekalvo (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) ja kuiva sarveiskalvo (pupillin ja iiriksen läpinäkyvä etuosaa)

Silmäluomien turvotus

Silmävaivat kuten kuivuminen, kyynelehtiminen, ärsytys ja/tai kipu

Sydämen vajaatoiminta (tila, joka vaikuttaa sydänlihaksen pumppausvoimaan)

Sydämen rytmihäiriöt

Ruoansulatushäiriöt

Ummetus

Vatsakipu

Maksa: veren maksa-arvojen kohoaminen
Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus
Ihon kutina
Kehon ihottuma, jossa rengasmaisia ihomuutoksia
Hiustenlähtö
Nokkosihottuma
Munuaiset lakkaavat toimimasta
Munuaisten toiminnan väheneminen
Kuume
Kipu
Kehon nesteiden ylimäärä, aiheuttaa turvotusta
Rintakipu
Tulehdus ja haavaumia ruoansulatuskanavan limakalvolla.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen
Aivohalvaus
Tietynlainen aivohalvaus, jossa aivojen valtimot tukkeutuvat
Kallonsisäinen verenvuoto
Angina pectoris (rintakipu, aiheutuu veren virtauksen vähenemisestä sydämeen)
Sydänkohtaus
Sepelvaltimoiden kaventuminen tai tukkeutuminen
Epänormaali sydänrytmi
Puutteellinen verenvirtaus raajoihin
Keuhkovaltimon tukkeuma
Hengitysvaikeuksia johtuen keuhkojen limakalvon tulehduksesta ja arpeutumisesta
Kirkkaanpunainen verenvuoto peräaukosta
Verenvuoto ruoansulatuskanavasta
Suolen repeämä
Ruokatorven limakalvon tulehdus
Paksusuolen limakalvon tulehdus, mihin saattaa liittyä verenvuotoa suolistosta tai peräsuolesta (havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa)
Sädehoidon aiheuttama ruokatorven limakalvon tulehdus, turvotus, punoitus ja eroosio
Sädehoidon aiheuttama tulehdus keuhkoissa.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta)

Punaisten verisolujen tuhoutuminen
Anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)
Maksatulehdus
Ihon punoitus
Ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

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

Esiintymisiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Diabeteksen muoto, joka aiheutuu munuaisten patologiasta

Munuaisten häiriö, jossa munuaistiehyiden kuolio.

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

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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 Hospira -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset: Valmiste pitää käyttää välittömästi. Kun valmistusohjeita noudatetaan, käyttökuntoon saatettu pemetreksedi-välikonsentraattiliuos ja infuusioliuos säilyvät kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

Valmis välikonsentraattiliuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed Hospira sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed Hospira 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumhemipentahydraattina).

Pemetrexed Hospira 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumhemipentahydraattina).

Pemetrexed Hospira 1 000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumhemipentahydraattina).

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen välikonsentraattiliuos sisältää 25 mg/ml pemetreksediä. Hoitohenkilökunnan tulee laimentaa liuos edelleen ennen antoa.

Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen). Katso kohta 2 ”Pemetrexed Hospira sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Pemetrexed Hospira on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten injektiopullossa. Pemetrexed Hospira on valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu jauhe.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg, 500 mg tai 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedinatriumhemipentahydraattina).

Myyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Iso-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV

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

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Hospira -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton), jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) , jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Yhden 1 000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä kuiva-aineeseen 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton), jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis välikonsentraattiliuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteeseen laatuun. Käyttövalmiin välikonsentraattiliuoksen pH on 6,6–7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**

4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti 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. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten pemetreksedi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Pemetrexed Hospira on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Hospira on syöpälääke.

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

Pemetrexed Hospira -valmistetta voidaan myös antaa yhdessä sisplatiinilääkkeen kanssa pitkälle edennyttä keuhkosityöpää sairastavien potilaiden alkuhoidoksi.

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

Pemetrexed Hospira on tarkoitettu myös pitkälle edennyttä keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden sairaus on edennyt muun ensilinjan kemoterapian jälkeen.

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

Älä käytä Pemetrexed Hospira -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Hospira -hoitoa.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Hospira 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 Hospira -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai lykätä hoitoa 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 Hospira -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 Hospira -valmisteen kanssa.

Jos sinulla on tai on ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Hospira

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 pemetreksedi-infuusion aiotun antopäivän ja/tai munuaistoiminnan perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuuluuko jokin käyttämästäsi lääkkeistä NSAID-lääkkeisiin, kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kerro lääkärillesi tai hoitohenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärillesi. Pemetreksedin käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi pemetreksedihoitoon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana

Imetys

Jos imetat, kerro siitä lääkärillesi. Imettäminen on keskeytettävä pemetreksedihoitoon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Pemetrexed Hospira sisältää natriumia

Yksi 4 ml:n injektio-pullo sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yksi 20 ml:n injektio-pullo sisältää noin 54 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa). Tämä vastaa 2,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää noin 108 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa). Tämä vastaa 5,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Pemetrexed Hospira -valmistetta käytetään

Pemetrexed Hospira -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 Hospira -konsentraatin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Kun Pemetrexed Hospira -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa: Lääkäri tai hoitohenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Hospira -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 Hospira -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 Hospira -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Hospira -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Hospira -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Hospira -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Hospira -hoitosykliä). Saat B₁₂-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä 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 erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).
- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirvelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin 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 verihiutalearvosi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Pemetreksedin häiritseviä vaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä)

Infektio

Nielutulehdus (kurkkukipu)

Matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Matalat valkosoluarvot

Matala hemoglobiini

Kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa

Ruokahalun puute

Oksentelu

Ripuli

Pahoinvointi

Ihottuma

Ihon hilseily

Epänormaalit veriarvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä

Uupumus (väsymys).

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Veren infektio

Kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Matala verihiutaleiden määrä

Allerginen reaktio

Nestehukka

Makuaistin muutokset

Vaurioita liikehermoissa, mikä saattaa aiheuttaa lihasten heikkoutta ja surkastumista (menetystä) ensisijaisesti käsivarsissa ja jaloissa

Vaurioita tuntohermoissa, mikä saattaa aiheuttaa tuntoaistien heikkenemistä, polttavaa kipua, epävakaata askellusta

Huimaus

Sidekalvon (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) tulehdus tai turvotus

Kuivat silmät

Vetistävät silmät

Kuiva sidekalvo (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) ja kuiva sarveiskalvo (pupillin ja iiriksen läpinäkyvä etuosa)

Silmäluomien turvotus

Silmävaivat kuten kuivuminen, kyynelehtiminen, ärsytys ja/tai kipu

Sydämen vajaatoiminta (tila, joka vaikuttaa sydänlihaksen pumppausvoimaan)

Sydämen rytmihäiriöt

Ruoansulatushäiriöt

Ummetus

Vatsakipu

Maksa: veren maksa-arvojen kohoaminen

Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus

Ihon kutina

Kehon ihottuma, jossa rengasmaisia ihomuutoksia

Hiustenlähtö

Nokkosihottuma
Munuaiset lakkaavat toimimasta
Munuaisten toiminnan väheneminen
Kuume
Kipu
Kehon nesteiden ylimäärä, aiheuttaa turvotusta
Rintakipu
Tulehdus ja haavaumia ruoansulatuskanavan limakalvolla.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen
Aivohalvaus
Tietynlainen aivohalvaus, jossa aivojen valtimot tukkeutuvat
Kallonsisäinen verenvuoto
Angina pectoris (rintakipu, aiheutuu veren virtauksen vähenemisestä sydämeen)
Sydänkohtaus
Sepelvaltimoiden kaventuminen tai tukkeutuminen
Epänormaali sydänrytmi
Puutteellinen verenvirtaus raajoihin
Keuhkovaltimon tukkeuma
Hengitysvaikeuksia johtuen keuhkojen limakalvon tulehduksesta ja arpeutumisesta
Kirkkaanpunainen verenvuoto peräaukosta
Verenvuoto ruoansulatuskanavasta
Suolen repeämä
Ruokatorven limakalvon tulehdus
Paksusuolen limakalvon tulehdus, mihin saattaa liittyä verenvuotoa suolistosta tai peräsuolesta (havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa)
Sädehoidon aiheuttama ruokatorven limakalvon tulehdus, turvotus, punoitus ja eroosio
Sädehoidon aiheuttama tulehdus keuhkoissa.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta)

Punaisten verisolujen tuhoutuminen
Anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)
Maksatulehdus
Ihon punoitus
Ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

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

Esiintymisiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Diabeteksen muoto, joka aiheutuu munuaisten patologiasta
Munuaisten häiriö, jossa munuaistiehyiden kuolio.

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

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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 Hospira -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Infuusioliuos: Pemetreksedi-infuusioliuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee 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.

Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed Hospira sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi. Yksi ml konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 25 mg:aa pemetreksediä. Terveystieteiden ammattilaisen on laimennettava liuos edelleen ennen antoa.

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 100 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 500 mg:aa pemetreksediä.

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää pemetreksedidiniumia määrän, joka vastaa 1 000 mg:aa pemetreksediä

Muut aineet ovat monitioglyseroli, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso kohta 2 ”Pemetrexed Hospira sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pemetrexed Hospira -infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), on lasiseen injektiopulloon pakattu kirkas, väritön tai vaaleankeltainen tai vihreänkeltainen neste, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml tai 1 000 mg/40 ml pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumina).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Iso-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV

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

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Hospira -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Oikea määrä pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

4. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi ei ole fyysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.

5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

6. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

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