

**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 100 mg:n 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 500 mg:n 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 1 000 mg:n 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/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen 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/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

### Esilääkitys

Ihoreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidin tulee vastata 4 mg: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 B<sub>12</sub>-vitamiini-injektio (1 000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B<sub>12</sub>-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

### Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailta tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC)  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja trombosyytit  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 45$  ml/min.

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

#### Annoksen muuttaminen

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

<b>Taulukko 1. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus</b>	
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 <sup>a</sup> riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Hospira että sisplatiini)
<sup>a</sup> Vastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuusskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta $\geq 2$ .	

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.

<b>Taulukko 2. Pemetrexed Hospira -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Hospira -annos (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>)</b>
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa, tai asteen 3 tai 4 ripuli	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
<sup>a</sup> National Cancer Instituten yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC versio 2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> 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.

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

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.

#### *Läkkäät*

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 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  $\geq 45$  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

Ennen Pemetrexed Hospira -valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet, ks. kohta 6.6.

Pemetrexed Hospira annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **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 neutropeniassa, 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/mm<sup>3</sup> ja trombosyyttiarvo tasolle  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

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

Ihoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät saaneet 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 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 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.

Pemetrexed Hospira 100 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on olennaisesti natriumiton.

Pemetrexed Hospira 500 mg sisältää natriumia noin 54 mg per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Pemetrexed Hospira 1 000 mg sisältää natriumia noin 108 mg per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden 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 lääkkeitä 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 haittatapahtumia. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, jos pemetreksedin kanssa käytetään samanaikaisesti suuria annoksia NSAID-lääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq$  80 ml/min).

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

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin 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 lääkeaineiden 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**

### Miesten ja naisten ehkäisy

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

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pemetrexed Hospira -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pemetreksedin on 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

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesotelioomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä sekä 163 mesotelioomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää sisplatiinia. Molemmissa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät olleet saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinia.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/ sisplatiini (N=168)		Sisplatiini (N=163)	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili/granulosyyttiärvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosyyttiärvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyyttiärvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0
Aineenvaihdunta ja ravitus	Yleiset	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleiset	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleiset	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleiset	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
	Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Yleiset	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/ sisplatiini (N=168)		Sisplatiini (N=163)	
			Kaikki toksisuus asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuus asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini-puhdistuman lasku**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2) lukuun ottamatta termiä  
\*\* "kreatiniini-puhdistuman lasku", joka on johdettu termistä "muut munuaisperäiset / urogenitaaliset".  
\*\*\* National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

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

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin  $\geq 1$  %:lla ja  $\leq 5$  %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektiot, pyreksia, kuumeinen neutropenia, ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen nousu, urtikaria ja rintakipu.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin  $< 1$  %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä sekä foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla diagnosoitiin paikallisesti levinyt tai metastaatinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi (N=265)		Dosetakseli (N=276)	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili/ granulosyytti- arvon lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyytti- arvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleiset	Trombosyytti- arvon lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatuselimi- stö	Hyvin yleiset	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/ faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahalutus	21,9	1,9	23,9	2,5

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi (N=265)		Dosetakseli (N=276)	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
	Yleiset	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon nousu	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-arvon nousu	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleiset	Ihottuma/hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleiset	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleiset	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

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

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

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

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

Kliinisesti relevantit asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedillä tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n=164) integroiduissa tuloksissa ja yllä kuvatussa, pelkällä pemetreksedillä tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja ALAT-nousua (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, ja raskaasti aiemmin kemoterapialla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli maksametastaaseja ja/tai epänormaalit lähtötasoarvot maksan toimintakokeissa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ilmaantuvuus ja vakavuusaste niistä haittatapahtumista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimusvalmisteeseen ja joita on ilmoitettu  $> 5$  %:lla 839 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä sekä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävästi foolihappoa ja B<sub>12</sub>-vitamiinia.

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

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

\*\* Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:sta (versio 2.0; NCI 1998).

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

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

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin  $\geq 1$  %:lla ja  $\leq 5$  %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: ASAT-arvon suureneminen, ALAT-arvon suureneminen, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, konjunktiviitti ja pienentynyt kreatiniinin puhdistuma.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: gamma-GT-arvon suureneminen, rintakipu, rytmihäiriö ja motorinen neuropatia.

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

Ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N=663) ja jatkatussa ylläpitohoitotutkimuksessa (PARAMOUNT: N=539) tutkittavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa. Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vakavuusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin > 5 %:lla potilaista kummassa tahansa tutkimuksen haarassa. Tutkimuksessa 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosityöpi. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B<sub>12</sub>-vitamiinikorvaushoidon.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys *	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** (N=800)		Plasebo*** (N=402)	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleiset	Leukosyyttiarvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliarvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleiset	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon suureneminen	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon suureneminen	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma/hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleiset	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset	Yleiset	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT=alaniiniaminotransferaasi, ASAT=aspartaattiaminotransferaasi, CTCAE="Common Terminology Criteria for Adverse Event", NCI= National Cancer Institute.

\*Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleiset  $\geq 10\%$ , yleiset  $\geq 5\%$  ja  $< 10\%$ . Tässä taulukossa käytettiin  $10\%$ :n sijasta raja-arvoa  $5\%$ , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoidajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

\*\*Toksisuusasteet luokiteltu NCI CTCAE kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE kriteerien version 3 mukaan.

\*\*\*Taulukossa luetellut haittavaikutukset on koottu sekä JMEN (pemetreksedin ylläpitohoito, N=663) että PARAMOUNT tutkimuksista (pemetreksedin jatkettu ylläpitohoito N=539).

\*\*\*\*Munuaisten toimintahäiriöihin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulussuodatus, munuaisten vajaatoiminta ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvä – muut.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (mikä tahansa toksisuusaste), joita ilmoitettiin  $\geq 1\%$ :lla ja  $\leq 5\%$ :lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: kuumeinen neutropenia,

infektio, verihiutaleiden vähenemä, ripuli, ummetus, alopesia, pruriitti/kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pinnallinen sairaus (myös sidekalvon tulehdus), suurentunut kyyneleritys, heitehuimaus ja motorinen neuropatia.

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

Turvallisuus arvioitiin pemtreksedille satunnaistetuilta potilailta (n=800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin ≤ 6 sykliä pemtreksediä ylläpitohoitona saaneilla potilailla (n=519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemtreksediä (n=281). Kaikkien (kaikki toksisuusasteet) haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi pitemmän altistuksen myötä. Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvä, asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pemtreksedin pitkäaikaiskäytössä (≤ 6 sykliä: 3,3 %, > 6 sykliä: 6,4 %: p=0.046). Pitkäaikaisessa altistuksessa ei kuitenkaan havaittu tilastollista eroa muissa yksittäisissä asteen 3/4/5 haittavaikutuksissa.

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

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

Pansytopeniaa on ilmoitettu melko harvoin pemtreksedin kliinisten tutkimusten aikana.

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

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

Melko harvoin pemtreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu turvotusta.

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

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

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemtreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevia melko harvinaisia tapauksia on ilmoitettu liittyneen pemtreksedihoitoon sekä käytettäessä sitä ainoana lääkkeenä että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

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

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

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

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

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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 tukihoidoa 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 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. Polyglutamaatioon liittyvillä metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

#### Kliininen teho

##### Mesotelioma

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

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

### 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*	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*	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*	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprocentti**	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*	< 0,001		< 0,001	

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

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista 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/m<sup>2</sup> 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 dosetakseliä saaneilla potilailla (ITT n=288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli



parempi kuin dosetakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluisia keuhkosyöpää, joka oli histologiaaltaan 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).

### Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – ITT-populaatio

	<b>Pemetreksedi</b>	<b>Dosetakseli</b>
<b>Elossaoloaika (kk)</b>	(N=283)	(N=288)
• Mediaani (m)	8,3	7,9
• 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI HR:lle	(0,82–1,20)	
• Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
<b>Progressiivapaa elinaika (PFS) (kk)</b>	(N=283)	(N=288)
• Mediaani	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82–1,16)	
<b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)</b>	(N=283)	(N=288)
• Mediaani	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71–0,997)	
<b>Vaste (n:vastearvioitu)</b>	(N=264)	(N=274)
• 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-pienisoluisen 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 levinnyt tai metastoittava (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluisen 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 keuhkosityövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan havaittiin kliinisesti merkityksellisiä eroja elossaoloajassa, katso seuraava taulukko.

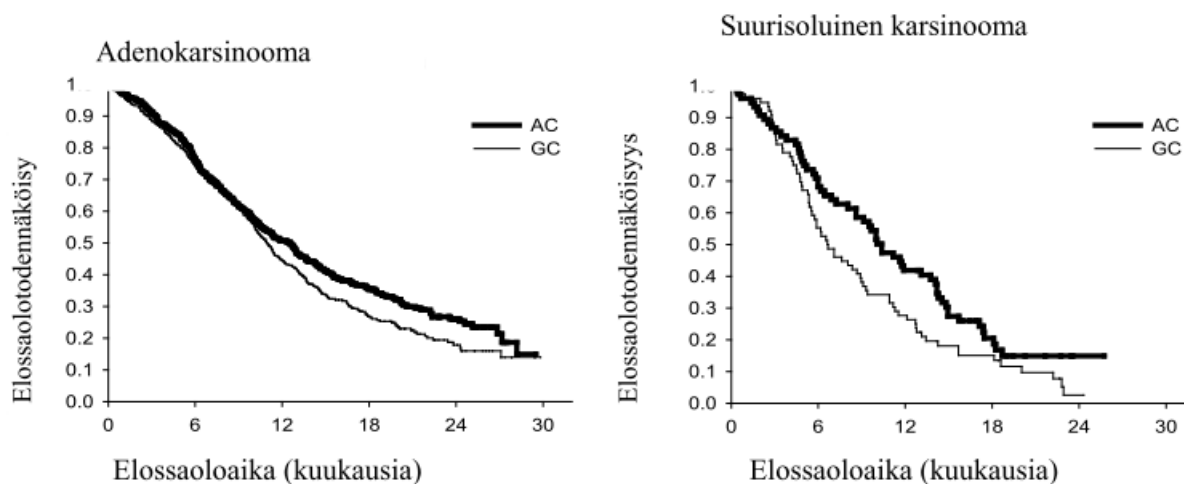
**Teho: pemetreksedi+sisplatiini versus gemsitabiini+sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät**

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhte (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT-populaatio (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84–1,05)	0,259
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.

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

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



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

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

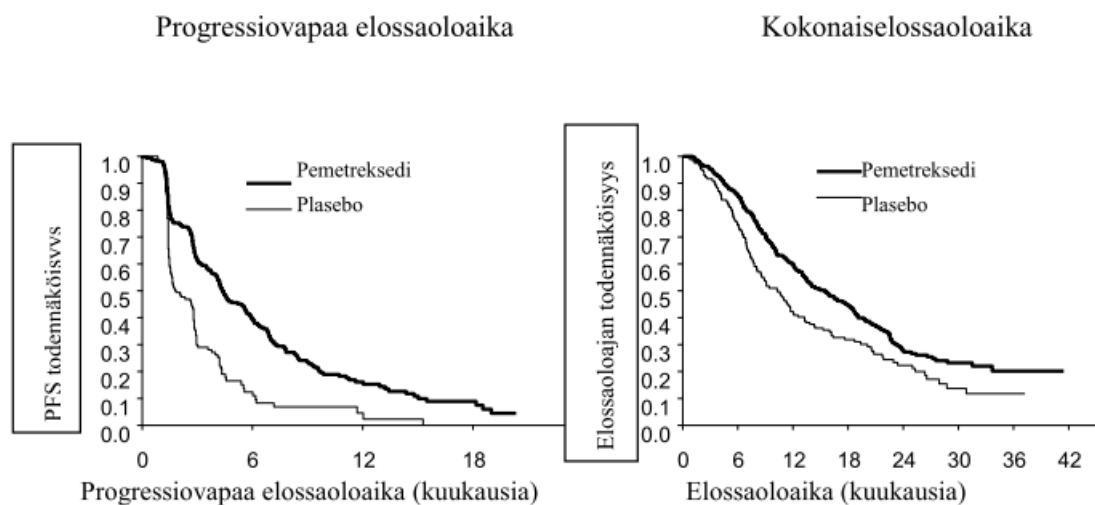
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n=581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta ja plasebohaarassa 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-potilailta, 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 potilailta progressiovapaassa elinajassa (PFS) ja kokonaiselossaoloajassa (OS) saadut tulokset eivät viittaa pemetreksedin paremmuuteen plaseboon nähden.

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



**PARAMOUNT**

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

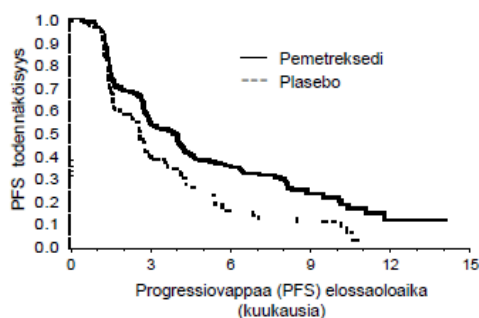
Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressioivapaaseen elinajan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n=472, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI=0,51–0,81,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

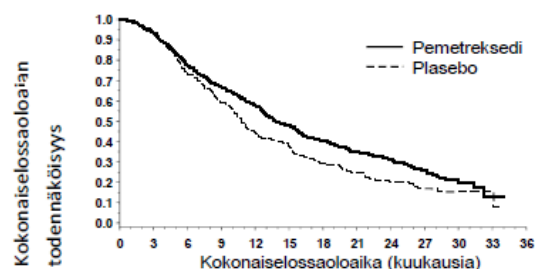
alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % Pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset viitelääkevalmisteen, joka sisältää pemetreksediä, käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa myönnetyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta.

Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevat suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (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 (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset

Käyttökuntoon saatetun välikonsentraattiliuoksen 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**

Tyypin I lasia oleva kumitulppainen injektio pullo.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo, joka sisältää 100 mg, 500 mg tai 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedinatriumhemipentahydraattina).

### **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 liuennut 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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten 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**

20. marraskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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



## **LIITE II**

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

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

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**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**

Apuaineet: 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)**

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Laskimoon.

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

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****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**

**Injektionipullon 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 (pemetreksedidinatiumhemipentahydraattina).  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: 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)**

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Laskimoon.

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

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****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 PISTEKIRJOITUKSELLE**

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

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: 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)**

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Laskimoon.

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.

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****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**

## **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 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, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. 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**

Ei ole asianmukaista käyttää pemetreksediä pediatriisille potilaille.

### **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 keskusteleo kanssasi pemetreksedihoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana

### **Imetys**

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

### **Hedelmällisyys**

Miehiä neuvotaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä pemetreksedihoidon 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 spermapankkiin 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 sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on olennaisesti natriumiton.

Pemetrexed Hospira 500 mg sisältää natriumia noin 54 mg per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.



Pemetrexed Hospira 1 000 mg sisältää natriumia noin 108 mg per injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### 3. Miten Pemetrexed Hospira -valmistetta käytetään

Pemetrexed Hospira -annos on 500 mg/m<sup>2</sup> (kehon pinta-ala). Sinulta mitataan pituus ja paino kehon pinta-alan määrittämiseksi. Lääkäri käyttää kehon pinta-alaa sopivan annoksen määrittämiseksi. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi ja yleisen terveydentilasi perusteella. Sairaala- apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa 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 B<sub>12</sub>-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Hospira -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Hospira -hoitosykliä). Saat B<sub>12</sub>-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).

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

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

Matalat valkosoluarvot

Matala hemoglobiini (anemia)

Alhaiset trombosyytit

Ripuli

Oksentelu

Kipu, punoitus, turvotus tai haavaumia suussa

Pahoinvointi

Ruokahalun puute

Upumus (väsymys)

Ihottuma

Hiusten lähtö

Ummetus

Tuntoaistin heikkeneminen

Munuaiset: epänormaalit veriarvot.

*Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)*

Allergiset reaktiot: ihottuma/kirvelyä tai kihelmöintiä

Infektio, myös yleisinfektio

Kuume

Nestehukka

Munuaisten vajaatoiminta

Ihoärsytys ja kutina

Rintakipu

Lihasteikotus

Sidekalvotulehdus (tulehdus silmässä)

Vatsanväänneet

Vatsakivut

Makuaistin muutoksia

Maksakokeissa epänormaaleja veriarvoja

Vetistävät silmät.

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

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

Nopea pulssi

Ruokatorven limakalvon tulehdus potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ja pemetreksediä

Koliitti (paksusuolen limakalvon tulehdus, johon voi liittyä verenvuotoa suoliston tai peräsuolen alueelta)

Interstitiaalinen pneumoniitti (keuhkorakkuloiden pesäkemäinen arpeutumisen)

Turvotus (jonka aiheuttaa liiallinen neste kudoksissa). Joillakin potilailla on ilmennyt sydänkohtaus, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö pemetreksedihoitoon aikana, yleensä jonkin toisen syöpähoidon samanaikaisen käytön yhteydessä.

Pansytopenia - matalat valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden määrät

Sädepneumoniittia (sädehoitoon liittyvä keuhkokuume, jossa keuhkorakkulat arpeutuvat) voi ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet myös sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoitoon jälkeen.

Raajojen kipua, lämpötilan laskua ja värinmuutosta on raportoitu.

Keuhkoveritulppa.

*Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta)*

Iholla ilmeneviä sädehoidon myöhäisreaktioita (ihottumaa, joka muistuttaa vaikeaa auringon polttamaa) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa päiviä tai vuosia aikaisemmin. Rakkulainen ihottuma, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ihottumaoireiden lisäksi silmälimakalvo- ja yleisoireita) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (iho vereslihalla)  
Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia (vasta-ainevälitteinen punaisten verisolujen tuhoutuminen)  
Hepatiitti (maksatulehdus)  
Anafylaktinen sokki (vaikea allerginen reaktio)

*Tuntematon (saataavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*

Alaraajojen särkevä ja punoittava turvotus  
Lisääntynyt virtsaneritys  
Jano ja lisääntynyt veden kulutus  
Hypernatremia; veren natriumrunsas.

### **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 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 tulee 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 (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

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

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 pakkauskoot**

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 (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

### **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

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: +420-283-004-1111

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Pfizer HELLAS S.A.  
Tel.: +30 210 6785 800

#### **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

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

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

**FR**  
Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

**IE**  
Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

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

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**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 hoitoalan 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 valmisteen 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 fyysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.

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

7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet:** Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja 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.