

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

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

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

Pemetrexed Hospira samhliða cisplatini er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með langt gengið, staðbundið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Hospira er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við langt gengnu, staðbundnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar plátínium innihaldandi krabbameinsmeðferðar (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Hospira er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Pemetrexed Hospira gefið samhliða cisplatini

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

Pemetrexed Hospira gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Hospira fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Ráðlögð lyfjaforgjöf

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

Til að minnka eiturvirgni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppþót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂ vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

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

Kreatíninhreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

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

Skammtaaðlögun

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

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500/mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000/mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á >CTC 2. stigs blæðingu.	

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

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)		
^b Taugaeiturvirkni útilokuð		

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

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti
2	100 % af síðasta skammti	50 % af síðasta skammti
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)		

Hætta ætti meðferð með Pemetrexed Hospira ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

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

Börn

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunar aðferð sem mælir gauksútarhraða).

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Pemetrexed Hospira er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Hospira á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvorrar 21 dags meðferðarlotu.

Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf Pemetrexed Hospira og leiðbeiningar um blöndun og þynningu á Pemetrexed Hospira fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

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

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá húð (sjá kafla 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

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

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

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

Hjálparefni

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennsliþykki, lausn

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapipluseytingu en minna með gauksúni. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. aínóglýkósíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

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

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

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

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

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumueyðandi lyfjum

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

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: *Bóluefni gegn gulusótt*: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkómi (sjá kafla 4.3).

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur. Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn

meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi.

Meðganga

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

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Listi yfir aukaverkanir í töflu

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

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

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

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrninga-fæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna-fæð	Blóðlýsublóð-leysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn-taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin taramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar-truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða-sjúkdómur Ofanslegla-sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðrusótt ríliki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^e	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno- menon)		

^a með eða án daufkyrningafæðar

^b banvænt í sumum tilvikum

^c leiðir stundum til drepis í útlimum

^d með skerðingu á öndunargetu

^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

^f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed Hospira (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

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

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatíni, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂-vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni vs. cisplatíns í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar sem fá fulla viðbótarmeðferð	
	Pemetrexed/ Cisplatín (N = 226)	Cisplatín (N = 222)	Pemetrexed/ Cisplatín (N = 168)	Cisplatín (N = 163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni ^{b**}	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % CI)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
Fisher's exact <i>p</i> -gildi ^{a*}	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk

** p-gildi vísar í samanburð milli arma.

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

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnaud) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatinu eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemisprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatin arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunarmátt.

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

NSCLC, sem annað meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 288). Fyrr krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxel í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi (m)	8,3	7,9
• 95 % CI fyrir meðalgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
• Non-inferiority p-gildi (HR)	0,226	
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 -0,997)	
Svörun (n: hæf til svörunar)	(N = 264)	(N = 274)
• Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stöðugur sjúkdómur (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndu klíniska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmnisgreiningar á aðalendapunktunum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatin sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin.

Lifun án versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðarmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6 % (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2 % (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

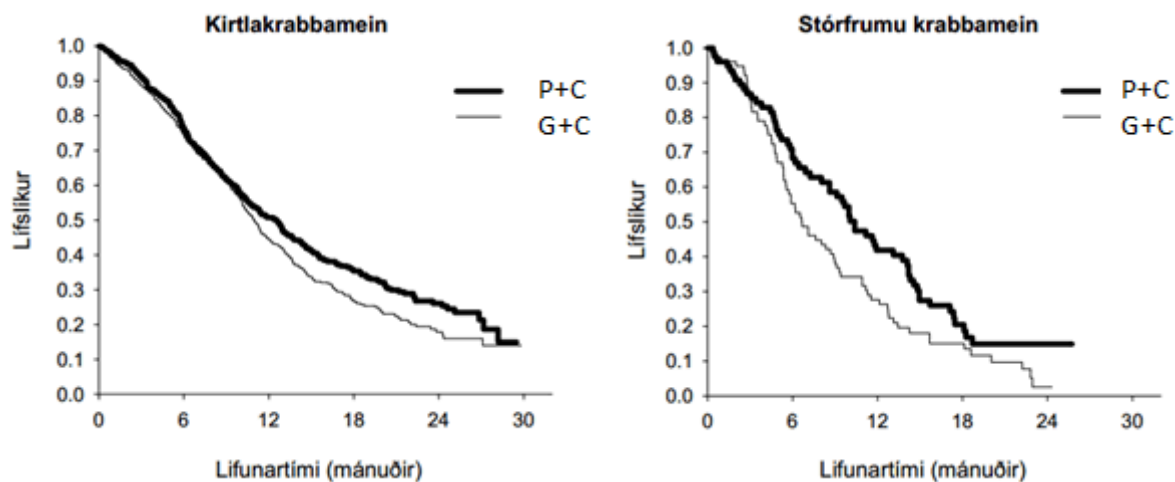
Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatin vs. gemcitabins + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

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

Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = þýði skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga
^a Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi ($p < 0,001$)

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



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexeds og cisplatins innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatini þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9 %, $p < 0,001$), færri gjafir rauðkornaþykknis (16,1 % samanborið við 27,3 %, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8 % gegn 4,5 %, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoiteini/darpopietini (10,4 % miðað við 18,1 %, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1 %, $p = 0,004$) og járn (4,3 % samanborið við 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) ($N = 441$) við lyfleysu og BSC ($N = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihéldu cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrreiði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4 %) luku ≥ 10 meðferðarlotum af pemetrexed meðferð.

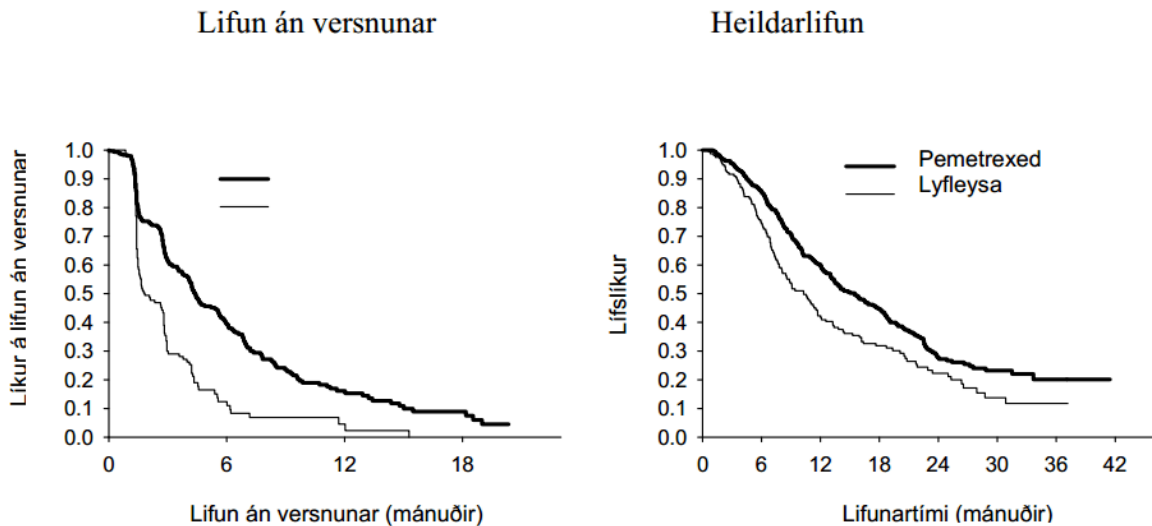
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($N = 581$, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall = 0,60; 95 % CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$).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

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð ($N = 430$ hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versnunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47, (95 % CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins ($n = 481$) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk

lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,70, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu. Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð



PARAMOUNT

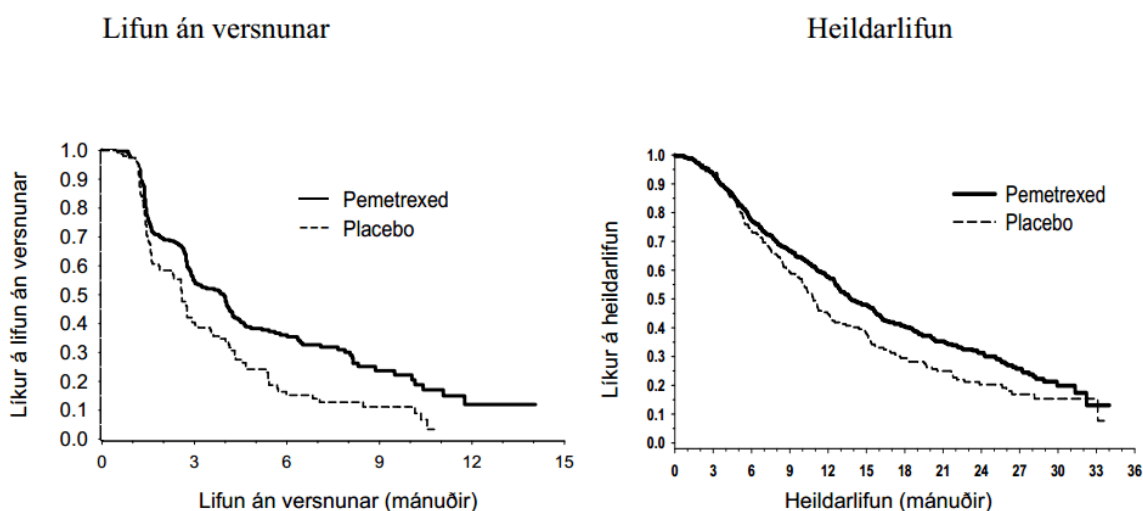
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 359) við lyfleysu auk BSC (N = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein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

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

fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74).

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

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lífun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlífun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukurabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)



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

5.2 Lyfjahlvörf

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

Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs í plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og

hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Saltsýra (til stillingar á sýrustigi)
Natríum hýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna Pemetrexed Hospira stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn í allt að 24 klukkustundir eftir blöndun á upprunalegu hettuglasinu og geymslu undir 25°C.

Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Hospira hettuglása sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausnir með 25 mg/ml af pemetrexedi. Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða græn-gul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**
4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefínúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/001
EU/1/15/1057/002
EU/1/15/1057/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. ágúst 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 54 mg natríum.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 108 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Þykknið er tær, litlaus til ljósgul eða grængul lausn, nánast laus við sýnilegar agnir.

Sýrustigið er á bilinu 7,3 til 8,3.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

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

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

Pemetrexed Hospira samhliða cisplatini er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með langt gengið, staðbundið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Hospira er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við langt gengnu, staðbundnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínium innihaldandi krabbameinsmeðferðar (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Hospira er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Pemetrexed Hospira gefið samhliða cisplatini

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

Pemetrexed Hospira gefið eitt sér

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

Ráðlögð lyfjaforgjöf

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

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂ vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

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

Kreatínínhreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

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

Skammtaaðlögun

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

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500/mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000/mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Hospira og cisplatin)
^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á >CTC 2. stigs blæðingu.	

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

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)		
^b Taugaeiturvirkni útilokuð		

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

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Hospira (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti
2	100 % af síðasta skammti	50 % af síðasta skammti
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)		

Hætta ætti meðferð með Pemetrexed Hospira ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

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

Börn

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunar aðferð sem mælir gaukulsíunarhraða).

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Pemetrexed Hospira er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Hospira á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvorrar 21 dags meðferðarlotu.

Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf Pemetrexed Hospira og leiðbeiningar um þynningu á Pemetrexed Hospira fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

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

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá húð (sjá kafla 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

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

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

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

Hjálparefni

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum sem jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO).

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum sem jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapipluseytingu en minna með gaukulsíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. aínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

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

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

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

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

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumueyðandi lyfjum

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

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: *Bóluefni gegn gulusótt*: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkómi (sjá kafla 4.3).

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

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

Meðganga

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

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Listi yfir aukaverkanir í töflu

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

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

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

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrninga-fæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna-fæð	Blóðlýsublóð-leysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn-taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin taramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar-truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða-sjúkdómur Ofanslegla-sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðrusótt ríliki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^e	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno- menon)		

^a með eða án daufkyrningafæðar

^b banvænt í sumum tilvikum

^c leiðir stundum til dreps í útlimum

^d með skerðingu á öndunargetu

^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

^f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlisheimjandi lyf, fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed Hospira (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

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

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatíni, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂-vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni vs. cisplatíns í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar sem fá fulla viðbótarmeðferð	
	Pemetrexed/ Cisplatín (N = 226)	Cisplatín (N = 222)	Pemetrexed/ Cisplatín (N = 168)	Cisplatín (N = 163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir)	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 <i>p</i> -gildi ^{a*}	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni ^{b**}	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % CI)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
Fisher's exact <i>p</i> -gildi ^{a*}	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk

** p-gildi vísar í samanburð milli arma.

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

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnaud) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatinu eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemissprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatin arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunarmátt.

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

NSCLC, sem annað meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxeli (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 288). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxeli í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi (m)	8,3	7,9
• 95 % CI fyrir meðalgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
• Non-inferiority p-gildi (HR)	0,226	
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(N = 283)	(N = 288)
• Miðgildi	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 -0,997)	
Svörun (n: hæf til svörunar)	(N = 264)	(N = 274)
• Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stöðugur sjúkdómur (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndu klíniska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmnisgreiningar á aðalendapunktunum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatin sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin.

Lifun án versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðarmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6 % (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2 % (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

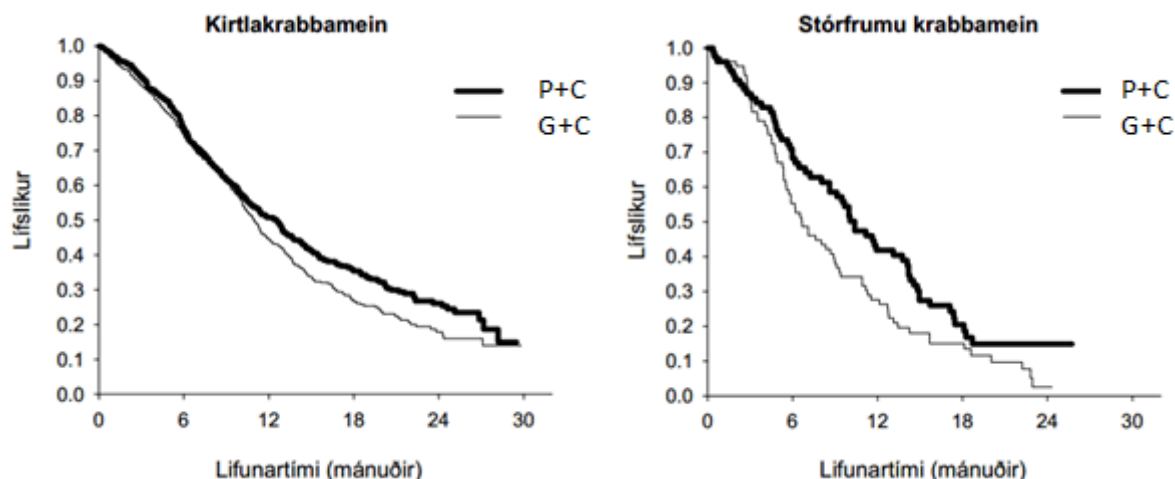
Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatin vs. gemcitabins + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

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

Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = þýði skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga
^a Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi ($p < 0,001$)

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



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexeds og cisplatins innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatini þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9 %, $p < 0,001$), færri gjafir rauðkornaþykknis (16,1 % samanborið við 27,3 %, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8 % gegn 4,5 %, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoiteini/darpopietini (10,4 % miðað við 18,1 %, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1 %, $p = 0,004$) og járn (4,3 % samanborið við 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) ($N = 441$) við lyfleysu og BSC ($N = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihéldu cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarrárræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4 %) luku ≥ 10 meðferðarlotum af pemetrexed meðferð.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($N = 581$, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall = 0,60; 95 % CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án sjúkdóms versunar. Miðgildi heildarlifunar (overall survival, OS) hópsins ($N = 663$) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95 % CI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

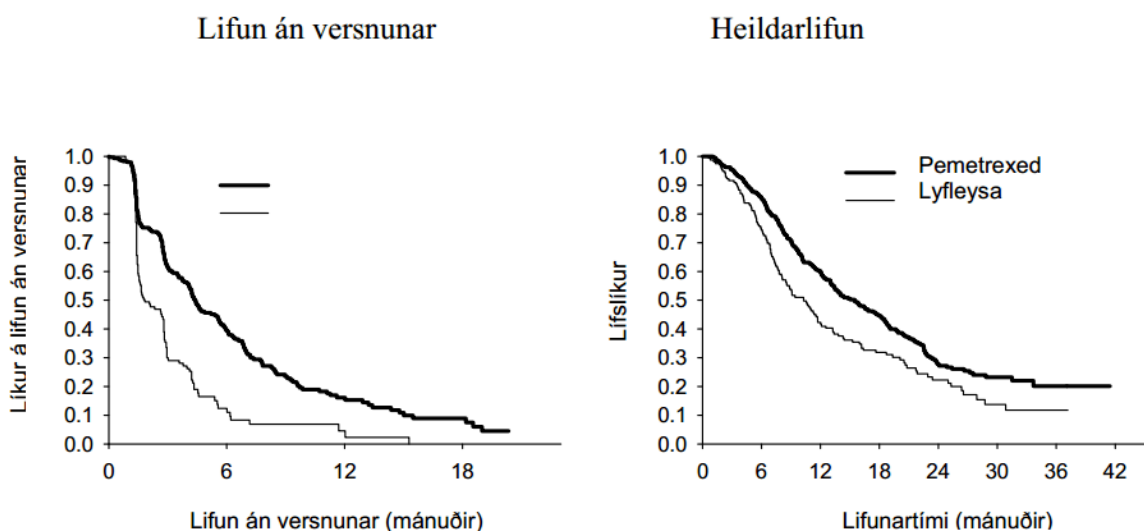
Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð ($N = 430$ hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47, (95 % CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins ($n = 481$) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk

lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,70, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlífur sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 % CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður á lífun án versnunar sjúkdóms og heildarlífur hjá sjúklingum með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

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

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lífun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlífur með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð



PARAMOUNT

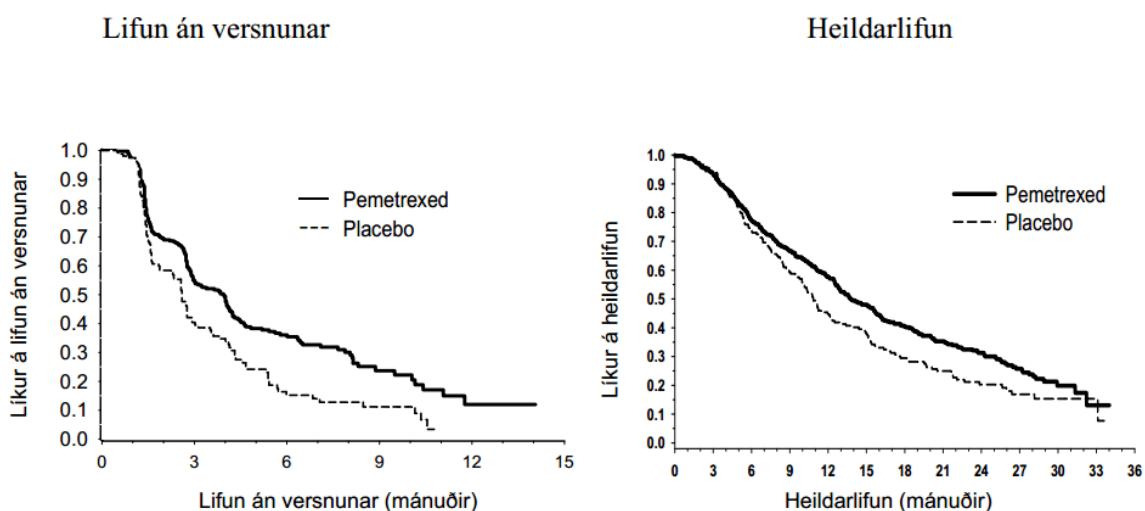
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 359) við lyfleysu auk BSC (N = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein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

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

fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74).

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

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lífun án versunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlífun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)



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

5.2 Lyfjahlvörf

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

Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs í plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og

hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mónótíóglýseról
Natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár.

Þynnt lausn

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennslislausnar í 24 klst. við 2°C til 8°C.

Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri af gerð I húðað að innan með silíkontvíoxíði og með tappa úr brómóbútýlgúmmí og álinnsigli með flettiloki úr plasti. Hettuglösin geta verið varin með ONCO-TAIN fódningu.

Eitt hettuglas inniheldur 4 ml, 20 ml eða 40 ml af þykkninu.

Pakkningastærðir

1 x 4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml hettuglas (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml hettuglas (1.000 mg/40 ml)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Þynning pemtrexed s þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemtrexed Hospira hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemtrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Viðeigandi magn af pemtrexed þykkninu verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemtrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefínúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.
5. Skoða þarf stungu-/innrennslislyf með tilliti til agna og lits áður en þau eru gefin. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Pemtrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemtrexed innrennslislausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemtrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemtrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemtrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemtrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemtrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. ágúst 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Bretland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 100 mg

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Bandið og þynnið fyrir notkun.
Einungis einnota

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merking á hettuglas fyrir 100 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandið og þynnið fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 500 mg

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Blandið og þynnið fyrir notkun.
Einungis einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merking á hettuglas fyrir 500 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandið og þynnið fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 1.000 mg

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Blandið og þynnið fyrir notkun.

Einungis einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merking á hettuglas fyrir 1.000 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed
Til inndælingar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandið og þynnið fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Hospira 25 mg innrennslisþykkni, lausn.
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 4 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.
Eitt hettuglas með 20 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.
Eitt hettuglas með 40 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: mónótíóglýseról, natriumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1.000 mg/40 ml

1 hettuglas

ONCO-TAIN

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð. Þynnið fyrir notkun.
Einungis einnota

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml hettuglas
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml hettuglas
EU/1/15/1057/006 1.000 mg/40 ml hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merking á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Hospira 25 mg sæft þykkni
pemetrexed
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1.000 mg/40 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Pemetrexed

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Pemetrexed Hospira er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

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

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Hospira

Ekki má nota Pemetrexed Hospira

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi á sjúkrahúsi áður en Pemetrexed Hospira er notað.

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

Fyrir hvert innrennsli verður tekið blóðsýni til að meta hvort þú hafir nægjanlega nýrna- og lifrarstarfsemi og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá Pemetrexed Hospira. Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun læknirinn sjá til þess að þú fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatin til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar þegar Pemetrexed Hospira er notað.

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Hospira

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

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

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu læknum frá því**. Forðast skal notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur.

Brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur.

Frjósemi

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

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed Hospira inniheldur natríum

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Hospira

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

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

Þegar Pemetrexed Hospira er notað ásamt cisplatíni:

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

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

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

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- Hita eða sýkingu (algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um

sýkingu (því fjöldi hvíttra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.

- Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munni (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða drep í húðþekju).
- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður föll(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnað, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaæðum).

Aukaverkanir pemetrexeds gætu verið:

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

Sýking

Hálsbólga

Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvíttra blóðfrumna)

Lítill fjöldi hvíttra blóðfrumna

Lágt gildi hemóglóbíns

Sársauki, roði, bólga eða sár í munni

Lystarleysi

Uppköst

Niðurgangur

Ógleði

Útbrot

Húðflögnun

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi

Þreyta

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

Blóðsýking

Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvíttra blóðfrumna)

Lítill fjöldi blóðflagna

Ofnæmisviðbrögð

Vökvaskortur

Breytingar á bragðskyni

Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum

Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi

Svimi

Bólga eða þroti í tárú (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augþurrkur

Táruseyting (rök augu)

Þurrkur í tárú (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framan við lithimnu og ljósop augans)

Þroti í augnlokum

Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk

Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)

Óreglulegur hjartsláttur

Meltingartruflanir

Hægðatregða

Kviðverkir

Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni
Aukið litarefni í húð
Kláði í húð
Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni
Hárlos
Ofsakláði
Nýrnabilun
Skert nýrnastarfsemi
Hiti
Verkur
Umfram vökvi í vefjum, sem veldur þrota
Brjóstverkur
Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

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

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

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

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

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

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

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

Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum

Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnáplur

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

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

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Hospira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar lausnir og innrennslisstofnar, lausnir: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blöndu og innrennslisstofns, lausnar í geymslu í 24 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C) þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

Blönduð lausn er tær og getur verið litarlaus til annaðhvort ljósgul eða grængul án þess að það hafi neikvæð áhrif á gæði lyfsins. Kanna þarf hvort agnir séu í lausnum til inndælingar eða hvort þær hafi aflitast fyrir notkun þeirra. Ef agnir sjást skal ekki nota lausnina.

Lyfið er einnota. Farga verður öllum ónotuðum lausnum á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pemetrexed Hospira inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

Pemetrexed Hospira 100 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed Hospira 500 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed Hospira 1.000 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun samkvæmt leiðbeiningum, inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexedi. Heilbrigðisstarfsfólk annast frekari þýnningu sem er nauðsynleg fyrir gjöf.

Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), saltsýra (til stillingar á sýrustigi) og natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi). Sjá kafla 2 „Pemetrexed Hospira inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Pemetrexed Hospira og pakkningastærðir

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

Hver askja inniheldur eitt hettuglas með 100 mg, 500 mg eða 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Bretland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

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

BG

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

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

NL

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

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

AT

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

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

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

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

Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

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

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

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vel með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vel með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Hospira 25 mg/ þykkni fyrir innrennslislyf, lausn pemetrexed

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Pemetrexed Hospira er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

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

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Hospira

Ekki má nota Pemetrexed Hospira

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi á sjúkrahúsi áður en Pemetrexed Hospira er notað.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm talaðu við lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Hospira.

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

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

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar þegar Pemetrexed Hospira er notað.

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Hospira

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

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

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu læknum frá því**. Forðast skal notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur.

Brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur.

Frjósemi

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

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed Hospira inniheldur natríum

Eitt 4 ml hettuglas inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Eitt 20 ml hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

Eitt 40 ml hettuglas inniheldur u.þ.b. 108 mg natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 5,4% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Hospira

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

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

Þegar Pemetrexed Hospira er notað ásamt cisplatíni:

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

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

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

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- Hita eða sýkingu (algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um sýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt). Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.
- Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munn (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækninn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða drep í húðþekju).

- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður föl(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnað, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaeðum).

Aukaverkanir pemetrexeds gætu verið:

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

Sýking

Hálsbólga

Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna

Lágt gildi hemóglóbíns

Sársauki, roði, bólga eða sár í munni

Lystarleysi

Uppköst

Niðurgangur

Ógleði

Útbrot

Húðflögnun

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi

Þreyta

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

Blóðsýking

Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi blóðflagna

Ofnæmisviðbrögð

Vökvaskortur

Breytingar á bragðskyni

Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum

Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi

Svimi

Bólga eða þroti í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augþurrkur

Táraseyting (rök augu)

Þurrkur í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framan við lithimnu og ljósop augans)

Þroti í augnlokum

Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk

Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)

Óreglulegur hjartsláttur

Meltingartruflanir

Hægðatregða

Kviðverkir

Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni

Aukið litarefni í húð

Kláði í húð

Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni

Hárlos

Ofsakláði

Nýrnabilun

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Hospira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Innrennslislausn: Sýnt var fram efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar í notkun í 24 klst. við 2°C til 8°C. Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota lyfið samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C

Kanna þarf hvort agnir séu í lyfjum til inndælingar eða hvort þau hafi aflitast fyrir notkun þeirra. Ef agnir sjást skal ekki nota lyfið.

Lyfið er einnota. Farga verður öllum ónotuðum lausnum á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pemetrexed Hospira inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed. Einn ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi. Heilbrigðisstarfsmaður þarf að þynna lyfið frekar áður en það er gefið.

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

Önnur innihaldsefni eru mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi) og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Pemetrexed Hospira inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Pemetrexed Hospira og pakkningastærðir

Pemetrexed Hospira innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tært, litlaus til ljósgul eða grængul lausn nánast laus við sýnilegar agnir í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml eða 1.000 mg/40 ml af

pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Bretland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

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

BG

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

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

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

NL

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

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

AT

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

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

1. Þynning pemtraxeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslis í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Hospira hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Viðeigandi magn af pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennslis í bláæð á 10 mínútum.

4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
5. Skoða þarf stungu-/innrennslislyf með tilliti til agna og lits áður en þau eru gefin. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

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