

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed medac 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed medac 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pemetrexed medac 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg injektiopullo sisältää noin 11 mg natriumia.

Pemetrexed medac 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 500 mg injektiopullo sisältää noin 54 mg natriumia.

Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 1000 mg injektiopullo sisältää noin 108 mg natriumia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooma

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

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Pemetrexed medac -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed medac -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (ks. tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed medac -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisolaiseen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed medac -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

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

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

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyytit ≥ 100000 solua/mm³. Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

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

Taulukko 1 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiiri) < 500/mm ³ ja trombosyyttimäärän alin arvo ≥ 50000/mm ³	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50000/mm ³ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50000/mm ³ ja potilaalla on verenvuoto riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän ^a alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä pemetreksediä että sisplatiinia)

^aVastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuuskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC) (versio 2.0; NCI 1998) CTC verenvuodon astetta ≥ 2.

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

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

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

^b Paitsi neurotoksisuus

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

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

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

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

Erityisväestöt

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed medac –valmistetta pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Antotapa

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

Pemetreksedi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. kohta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8). Myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyyttiarvo tasolle ≥ 100000 solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

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

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

vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana (ks. kohta 4.6).

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

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

Apuaineet

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

Pemetrexed medac 100 mg sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden eli se on lähes 'natriumiton'.

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

Pemetrexed medac 500 mg sisältää noin 54 mg natriumia injektiopulloa kohden. Tämä on otettava huomioon potilaiden kohdalla, joiden natriumin saantia on rajoitettu.

Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Pemetrexed medac 1000 mg sisältää noin 108 mg natriumia injektiopulloa kohden. Tämä on otettava huomioon potilaiden kohdalla, joiden natriumin saantia on rajoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset

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

päätetään antaa antikoagulanttihoitoa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pemetreksedi rintamaitoon ihmisellä, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen

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

Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevasti jokaisessa yleisyysryhmässä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/ sisplatiini		Sisplatiini	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)	Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili/ granulosyyttiaron lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosyyttiaron lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyyttiaron lasku	23,2	5,4	8,6	0,0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleinen	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleinen	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/ faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleinen	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kreatiniinin nousu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniini- puhdistuman lasku**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

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

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

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

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma*	Pemetreksedi N = 265		Doketakseli N = 276	
			Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)	Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili/ granulosyyttiaron lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiaron lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleinen	Trombosyyttiaron lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoan- sulatus- elimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/ faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleinen	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT-arvon nousu	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-arvon nousu	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma/ihon kesiminen	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleinen	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleinen	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

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

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

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

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini		Gemsitabiini/ sisplatiini	
			(N = 839)		(N= 830)	
			Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)	Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- / granulosyyttiärvon lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiärvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyyttiärvon lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti / faryngiitti	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli ilman kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleinen	Dyspepsia / näristys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleinen	Ihottuma /ihon kesiminen	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kreatiniinin nousu	10,1*	0,8	6,9*	0,5

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	42,7	6,7	44,9	4,9
---	---------------	---------	------	-----	------	-----

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

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

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

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** N = 800		Plasebo*** N = 402	
			Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)	Kaikkien asteiden toksisuus (%)	Asteen 3 – 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleinen	Leukosyyttiarvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliarvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleinen	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT-arvon suureneminen	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon suureneminen	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma/ihon kesiminen	8,1	0,1	3,7	0,0

Yleisoireet ja anto-paikassa todettavat haita	Hyvin yleinen	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleinen	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset	Yleinen	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pansytopeniaa on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana.

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

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin interstitiaalista pneumoniittia, johon liittyy hengitysvajaus, joskus kuolemaanjohtava. Melko harvoin pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu turvotusta. Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu melko harvoin esofagiittia/säteilyesofagiittia.

Pemetreksedin kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joskus jopa

kuolemaan johtavia tapauksia.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

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

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

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

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

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

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiamia.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että pemetreksedi käyttäytyy monikohteisen antifolaatin tavoin estämällä tymidylaattisyntaasia (TS), dihydrofolaattireduktaasia (DHFR) ja glysinamidiribonukleotidiformyyli transferaasia (GARFT), jotka ovat välttämättömiä folaatista riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* biosynteesissä. Pemetreksedi

kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

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

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

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

Lyhenne: CI = luottamusväli

* p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

**Pemetreksedi /sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167)

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

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma,

on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprocentti oli 14,1 %.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

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

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

Pemetreksedin teho vs. doketakselin teho ei-pienisolaisessa keuhkosityövässä – ITT-populaatio

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

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito

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

Tehoa arvioitiin primaarisen muuttujan suhteen ITT-populaatiossa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen

soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. Kun tehokkuusanalyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että PC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiivapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94 – 1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3 – 33,9) hoitoryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0 – 31,4) hoitoryhmässä gemsitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaisuudessaan, havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, ks. seuraava taulukko.

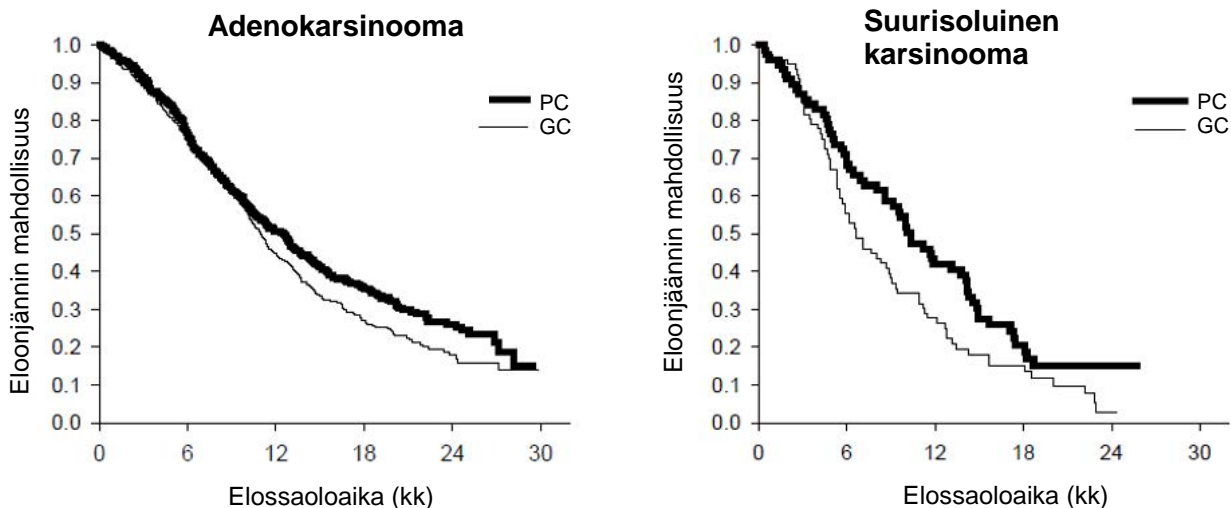
Teho: Pemetreksedi + sisplatiini vs. gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarsinoma (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisoluisen (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelisoluu (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Kaplan-Meierin kuvaajat kokonaisuudessaan histologian mukaan



Erilaisilla histologisilla alaryhmillä ei todettu olevan kliinisesti merkitseviä eroja verrattaessa pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saavien potilaiden turvallisuuteen liittyviä tuloksia. Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat harvempia verensiirtoja (16,4 % vs.

28,9 %, $p < 0,001$), punasolusiiirtoja (16,1 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$), trombosyyttisiiirtoja (1,8 % vs. 4,5 %, $p = 0,002$), erytropoietiinia / darbopoietiinia (10,4 % vs. 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF-valmisteita (3,1 % vs. 6,1 %, $p = 0,004$) ja rautavalmisteita (4,3 % vs. 7,0 %, $p = 0,021$).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

JMEN

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

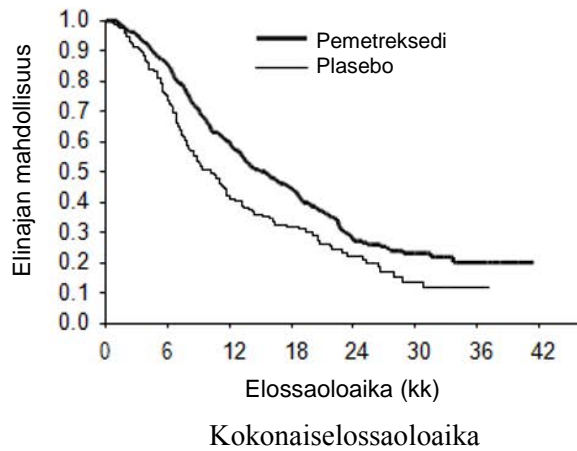
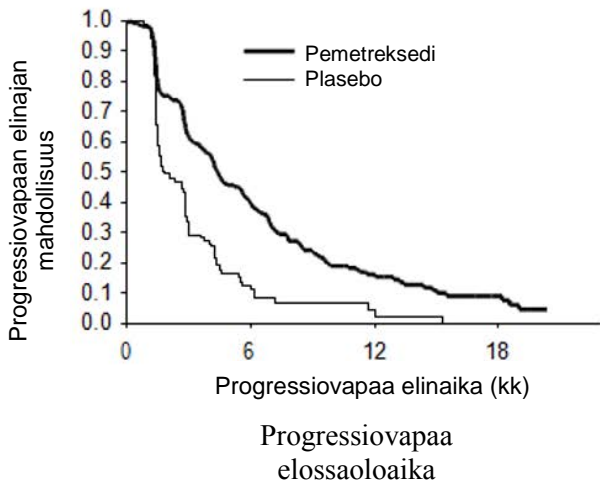
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna ($n = 581$, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta ja plasebohaarassa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

Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 430$, riippumattoman tahon arviointi) PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47 (95 % CI: 0,37 – 0,60, $p = 0,00001$). Niillä NSCLC-potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 481$) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta, riskisuhde 0,70 (95 % CI: 0,56–0,88 $p=0,002$). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilaille, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta, riskisuhde 0,71 (95 % CI = 0,56–0,88 $p=0,002$).

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

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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



PARAMOUNT

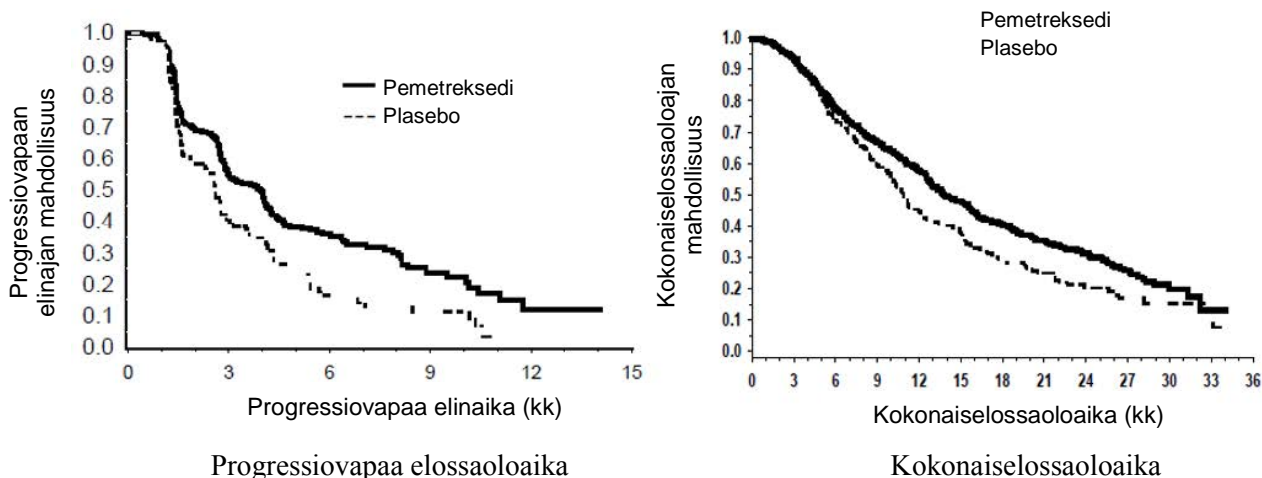
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin Pemetreksedi (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatkettuna ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa.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

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

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

PARAMOUNT: Kaplan-Meierin kuvaajat: Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja

kokonaiselossaoloaika (OS) pemetreksedi vs. plasebo jatkettu ylläpitohoitotutkimus potilailla, joilla oli histologiaaltaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC) (laskettu randomisoinnista)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksedin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa pediatrien tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnettyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2 – 838 mg/m² kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *In vitro* tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70 – 90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosykliden ajan.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Suolahappo (pH:n säätöä varten)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuos

Kun pemetreksedi valmistetaan ohjeiden mukaan, käyttökuntoon saatettu liuos ja infuusioliuos eivät sisällä antimikrobiaalisia säilöntäaineita.

Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos ja infuusioliuos säilyvät kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2°C –8°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Ei erityisvaatimuksia säilytyksen suhteen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo, jossa on (fluoripolymeerilla päällystetystä bromobutyylilikumista valmistettu) kumitulppa ja joka sisältää 100, 500 tai 1000 mg pemetreksediä.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed medac -injektio pullojen lukumäärä. Injektio pulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 100 mg:n injektio pullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on

25 mg/ml pemtreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiin liuoksen pH on 6,6 – 7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**

Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) säilöntäaineetonta natriumkloridi-injektionestettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemtreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiin liuoksen pH on 6,6 – 7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**

Yhden 1000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) säilöntäaineetonta natriumkloridi-injektionestettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemtreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiin liuoksen pH on 6,6 – 7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**

4. Oikea määrä pemtreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemtreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemtreksediliuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/001 Pemtrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002 Pemtrexed medac 500 mg

EU/1/15/1038/003 Pemetrexed medac 1000 mg

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 marraskuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Espanja

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Tshekki

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, suolahappo, natriumhydroksidi < (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) >.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, suolahappo, natriumhydroksidi < (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) >.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä.

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, suolahappo, natriumhydroksidi < (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) >.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Ks. käyttövalmiin liuoksen kesto aika pakkausselosteesta.

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

Sytostaatti.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, suolahappo, natriumhydroksidi < (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) >.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä.

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, suolahappo, natriumhydroksidi < (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) >.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1038/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pemetrexed medac 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed medac 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed medac 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Pemetrexed medac on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed medac on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed medac on tarkoitettu myös pitkälle edennyttä keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joiden sairaus on edennyt muun ensin annetun kemoterapian jälkeen.

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

Älä käytä Pemetrexed medac -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Pemetrexed medac -valmistetta, jos:

- sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, sillä Pemetrexed medac ei ehkä sovi sinulle. Sinulta otetaan verinäytteitä ennen jokaista infuusiota sen arvioimiseksi, toimivatko munuaisesi ja maksasi riittävän hyvin ja onko sinulla riittävästi verisoluja, jotta voit saada Pemetrexed medac -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai viivyttää hoitoa yleisen terveydentilasi ja

huonojen veriarvojen perusteella. Jos saat myös sisplatiinia, lääkäri varmistaa, että nestetasapainosi on riittävän hyvä ja että saat asianmukaista hoitoa ennen sisplatiinin antoa ja sen jälkeen oksentelun ehkäisemiseksi.

- olet saanut tai olet piakkoin saamassa sädehoitoa, koska tällöin Pemetrexed medac -hoidon yhteydessä voi ilmetä sädereaktio joko pian hoidon jälkeen tai viiveellä.
- sinut on äskettäin rokotettu, kerro siitä lääkärillesi, koska tähän voi liittyä haitallisia vaikutuksia Pemetrexed medac –valmisteen kanssa.
- sinulla on tai on ollut sydänsairaus.
- keuhkojesi ympärille on kertynyt nestettä, sillä lääkäri saattaa päättää poistaa nesteen ennen Pemetrexed medac -valmisteen antamista.

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed medac -valmistetta pediatriisille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed medac

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

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

Raskaus

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Pemetrexed medac –valmisteen käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed medac -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed medac -hoidon aikana.

Imetys

Pemetrexed medac -valmisteen käytön aikana ei saa imettää. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin on turvallista jatkaa imettämistä hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Pemetrexed medac sisältää natriumia

Pemetrexed medac 100 mg sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohden eli se on lähes 'natriumiton'.

Pemetrexed medac 500 mg sisältää noin 54 mg natriumia injektiopulloa kohden. Tämä on otettava huomioon, jos natriumin saantiasi on rajoitettu.

Pemetrexed medac 1000 mg sisältää noin 108 mg natriumia injektiopulloa kohden. Tämä on otettava huomioon, jos natriumin saantiasi on rajoitettu.

3. Miten Pemetrexed medac –valmistetta käytetään

Pemetrexed medac –valmisteen suositettu annos on 500 mg/m² (kehon pinta-ala). Sinulta mitataan pituus ja paino kehon pinta-alan määrittämiseksi. Lääkäri käyttää kehon pinta-alaa sopivan annoksen määrittämiseksi. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi ja yleisen terveydentilasi perusteella. Sairaala-apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa Pemetrexed medac -kuiva-aineen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Kun Pemetrexed medac -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa

Lääkäri tai sairaalan apteekkihenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed medac -infuusion jälkeen. Sisplatiini-infuusio kestää noin 2 tuntia.

Saat infuusion yleensä 3 viikon välein.

Muut lääkkeet

Kortikosteroidit

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

Vitamiinilisät

Lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiini) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350 – 1000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Pemetrexed medac -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed medac -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed medac -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1000 mikrogrammaa) Pemetrexed medac -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed medac -hoitosykliä). Saat B₁₂-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- kuume tai infektio (yleinen): jos ruumiinlämpösi on 38 °C tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosasi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).
- jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirvelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosasi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin yleistä).
- jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosasi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on

- erittäin yleistä).
- jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä pemetreksedi-hoidon aikana:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

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

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

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

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- äkillinen munuaisten vajaatoiminta
- nopea pulssi
- ruokatorven limakalvon tulehdus potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ja Pemetrexed medac -valmistetta
- koliitti (paksusuolen limakalvon tulehdus, johon voi liittyä verenvuotoa suoliston tai peräsuolen alueelta)
- interstitiaalinen pneumoniitti (keuhkorakkuloiden pesäkemäinen arpeutuminen)
- turvotus (jonka aiheuttaa liiallinen neste kudoksissa)
- joillakin potilailla sydänkohtaus, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö Pemetrexed medac -hoidon aikana, yleensä jonkin toisen syöpähoidon samanaikaisen käytön yhteydessä
- pansytopenia – matalat valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden määrät
- sädepneumoniittia (sädehoitoon liittyvä keuhkokuume, jossa keuhkorakkulat arpeutuvat) voi ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet myös sädehoitoa joko ennen Pemetrexed medac -hoitoa, sen

- aikana tai Pemetrexed medac -hoidon jälkeen
- raajojen kipu, lämpötilan lasku ja värinmuutos
- keuhkoveritulppa

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta)

- iholla ilmeneviä sädehoidon myöhäisreaktioita (ihottumaa, joka muistuttaa vaikeaa auringon polttamaa) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa päiviä tai vuosia aikaisemmin
- rakkulainen ihottuma, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaali nekrolyysi
- immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia (vasta-ainevälitteinen punaisten verisolujen tuhoutuminen)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)

Esiintymistiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- alaraajojen särkevä ja punoittava turvotus
- lisääntynyt virtsan erityys
- jano ja lisääntynyt veden kulutus
- hypernatremia; veren natriumrunsaus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Pemetrexed medac -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön, käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed medac sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed medac 100 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiatrimumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Pemetrexed medac 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiatrimumhemipentahydraattia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.

Pemetrexed medac 1000 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiatrimumhemipentahydraattia

määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä.

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

Muut aineet ovat mannitoli, suolahappo ja natriumhydroksidi, ks. kohta 2. ”Pemetrexed medac sisältää natriumia.”

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Pemetrexed medac on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos lasisessa injektiopullossa, jossa on kumikorkki.

Se on valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

Yksi pakkaus sisältää yhden –injektiopullon, jossa on 100, 500 tai 1000 mg pemetreksediä.

Myyntiluvan haltija

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006-0

Faksi: +49 4103 8006-100

Valmistaja

Synthon Hispania SL

C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas,

08830 Sant Boi de Llobregat

Barcelona

Espanja

Puh: +34 936401516

Faksi: +34 936401146

Synthon, s.r.o.

Brněnská 32/čp. 597

67801 Blansko

Tsekin tasavalta

Puh: +420 516 427 311

Faksi: +420 516 417 350

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006-0

Faksi: +49 4103 8006-100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

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

Pemetrexed medac 500 mg:

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

Pemetrexed medac 1000 mg:

Yhden 1000 mg:n injektiopullon sisällöstä tehdään välikonsentraatti lisäämällä 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) (säilöntäaineetonta) natriumkloridi-injektionestettä kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos.

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

4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineetonta) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa. Pemetreksedi on yhteensopimaton kalsiumia sisältävien liuottimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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