



























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

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

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

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

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

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

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

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (n=800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin  $\leq 6$  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 tutkimusvalmisteeseen liittyvä, asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pemetreksedin pitkäaikaiskäytössä ( $\leq 6$  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 kuolemaan johtava sekä suolen perforaatio, nekroosi ja umpisuolen tulehdus (tyfliitti)).

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

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.

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

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

Sädepneumoniittia on ilmoitettu melko harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen 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 pääasiassa alaraajoissa on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä. Verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infektiio- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

### Kliininen teho

#### Mesoteliooma

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

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

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

Lyhenne: CI = luottamusväli.

\*p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

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

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

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

#### Ei-pienisolainen keuhkosyöpä, toisen linjan hoito

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

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

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

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

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

#### Ei-pienisolainen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi+sisplatiini (AC) yhdistelmään gemitabiini+sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen (asteen IIIB tai IV) ei-pienisolainen keuhkosyöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi+sisplatiini (intention to treat



[ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini+sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

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

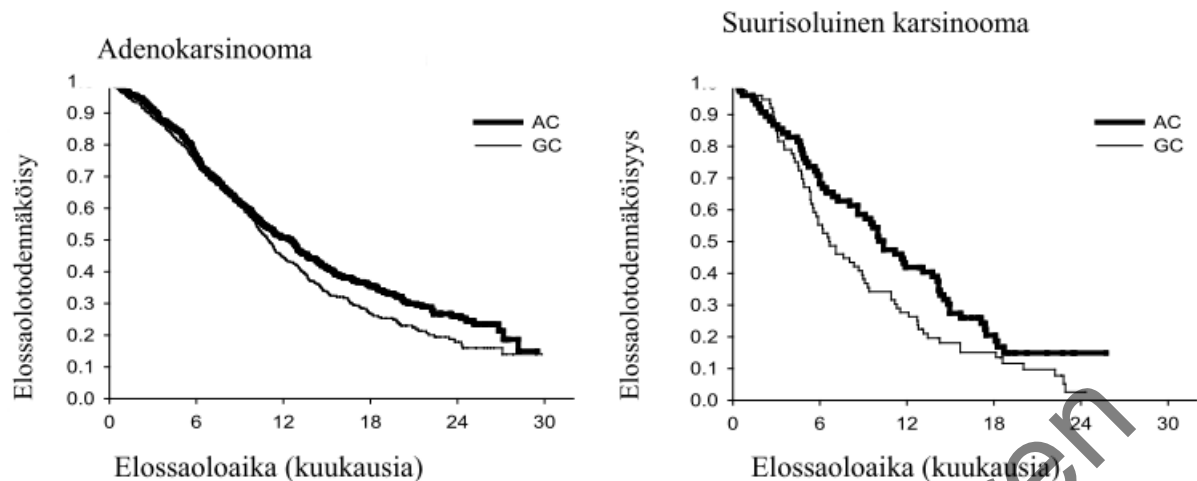
Progressiovapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi+sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini+sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli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

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

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

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu 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 <sup>a</sup> (0,84–1,05)	0,259
Adeno-karsinooma (N=847)	12,6 (10,7–13,6)	N=436	10,9 (10,2–11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisoluisen (N=153)	10,4 (8,6–14,1)	N=76	6,7 (5,5–9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N=252)	8,6 (6,8–10,2)	N=106	9,2 (8,1–10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteeli-solu (N=473)	9,4 (8,4–10,2)	N=244	10,8 (9,5–12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050
Lyhenteitä: CI=luottamusväli (confidence interval); ITT=hoitoaikomus; N=populaation koko.						
<sup>a</sup> Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (noninferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on noninferiorityä osoittava raja-arvo (p < 0,001).						

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



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

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

### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

#### *JMEN*

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

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

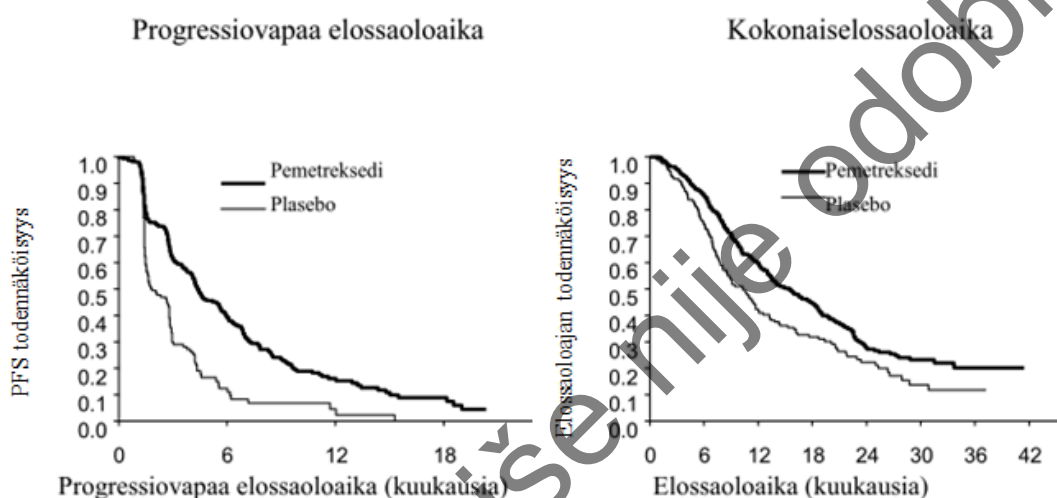
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ( $n=430$ , riippumattoman tahon arviointi), PFS:n mediaani oli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

pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88 p=0,002). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p=0,002).

Histologialtaan pääosin levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiivapaa 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: Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), pemetreksedi vs. plasebo potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC):**



**PARAMOUNT**

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

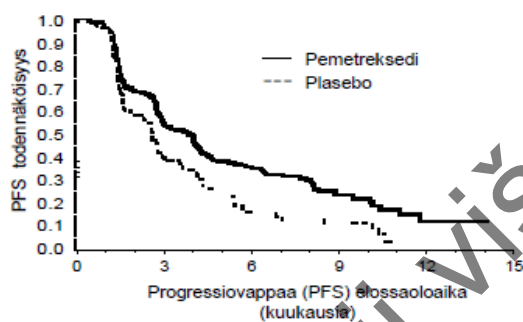
Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiivapaa elinajassa verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n=472, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI=0,51–0,81,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

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

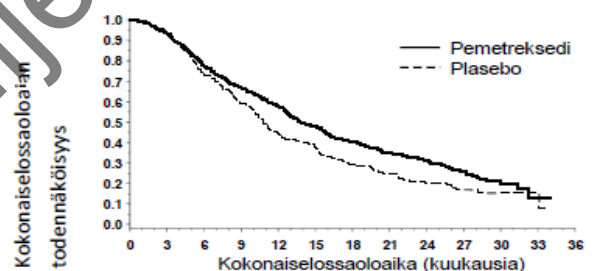
Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen, pemetreksedi-ylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96, p=0,0195). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaaran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

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

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin

systeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

MannitoliE 421

### 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

Pemetrexed Pfizer 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
18 kuukautta

Pemetrexed Pfizer 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
2 vuotta

Pemetrexed Pfizer 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset

Pemetrexed Pfizer -valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käyttökuntoon saatettuna ja infuusioliuoksena on käytön aikana 24 tuntia jääkaapissa ja alle 25 °C:ssa säilytettynä.

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

## 6.4 Säilytys

Pemetrexed Pfizer 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Säilytä alle 30 °C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasia oleva bromobutylikumitulppainen injektiopullo.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo, joka sisältää 100 mg, 500 mg tai 1000 mg pemetreksediä.

## 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 Pfizer -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Pemetrexed Pfizer -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon välikonsentraatiksi vain steriiliin injektioneiteisiin käytettävään veteen.

Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon välikonsentraatiksi lisäämällä 4,2 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Välikonsentraattiliuoksen pH on 5,7–7,7. **Liuos on jatkolaimennettava jäljempänä kuvatun mukaisesti.**

Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon välikonsentraatiksi lisäämällä 20 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Välikonsentraattiliuoksen pH on 5,7–7,7. **Liuos on jatkolaimennettava jäljempänä kuvatun mukaisesti.**

Yhden 1000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon välikonsentraatiksi lisäämällä 40 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Välikonsentraattiliuoksen pH on 5,7–7,7. **Liuos on jatkolaimennettava jäljempänä kuvatun mukaisesti.**

4. Oikea määrä pemetreksedikantaliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen käyttäen tarvittava määrä 5 % glukoosi-injektioneitettä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.

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

7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

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

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1183/001  
EU/1/17/1183/002  
EU/1/17/1183/003

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24 Huhtikuuta 2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<{KK/VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston <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 valmistajan nimi ja osoite

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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

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

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

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

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

### **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta 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**

Lijek koji više nije odobren

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lijek koji više nije odobren

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS 100 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää mannitolia

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
100 mg  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökeikkaa varten.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1183/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 100 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Pemetrexed Pfizer 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus 500 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää mannitolia

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
500 mg  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1183/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 500 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Pemetrexed Pfizer 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

500 mg

**6. MUUTA**

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

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää mannitolia

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1000 mg  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1183/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullon etiketti 1000 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
pemetreksedi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1000 mg

**6. MUUTA**

Lijek koji više nije odobren

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Pemetrexed Pfizer 100 mg** kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
**Pemetrexed Pfizer 500 mg** kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
**Pemetrexed Pfizer 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä Pemetrexed Pfizer on ja mihin sitä käytetään**

Pemetrexed Pfizer on syöpälääke.

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

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

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

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

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Pfizer -valmistetta**

**Älä käytä Pemetrexed Pfizer -valmistetta**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

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

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai lykätä hoitoa yleisen terveydentilasi ja huonojen veriarvojen perusteella. Jos saat myös sisplatiinia, lääkäri varmistaa, että nestetasapainosi on riittävän hyvä ja että saat asianmukaista hoitoa ennen sisplatiinin antoa ja sen jälkeen oksentelun ehkäisemiseksi.

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

Jos sinut on äskettäin rokotettu, kerro siitä lääkärillesi, koska tähän voi liittyä haitallisia vaikutuksia Pemetrexed Pfizer -valmisteen kanssa.

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

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

### **Lapset ja nuoret**

Ei ole asianmukaista käyttää pemetreksediä pediatriisille potilaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Pfizer**

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

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

### **Raskaus**

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

### **Imetys**

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

### **Hedelmällisyys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

## **3. Miten Pemetrexed Pfizer -valmistetta käytetään**

Pemetrexed Pfizer -annos on 500 mg/m<sup>2</sup> (kehon pinta-ala). Sinulta mitataan pituus ja paino kehon pinta-alan määrittämiseksi. Lääkäri käyttää kehon pinta-alaa sopivan annoksen määrittämiseksi. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi ja yleisen terveydentilasi perusteella. Sairaala- apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri sekoittaa Pemetrexed Pfizer -kuiva-aineen

injektionesteisiin käytettävään veteen ja 5 % glukoosi-injektionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Käyttö samanaikaisesti sisplatiinin kanssa:

Lääkäri tai hoitohenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Pfizer -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 Pfizer -hoitoa edeltävänä päivänä, hoitopäivänä ja hoidon jälkeisenä päivänä. Tämän lääkkeen tarkoitus on vähentää syöpälääkityksen aikana mahdollisesti esiintyvien ihoreaktioiden esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

Vitamiinilisä: lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiini) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Pemetrexed Pfizer -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Pfizer -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Pfizer -annoksen jälkeen. Saat myös B<sub>12</sub>-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Pfizer -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Pfizer -hoitosykliä). Saat B<sub>12</sub>-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

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



Muita haittavaikutuksia voivat olla:

*Hyvin yleiset (saattavat esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)*

Matalat valkosoluarvot  
Matala hemoglobiini (anemia)  
Alhaiset trombosyytit  
Ripuli  
Oksentelu  
Kipu, punoitus, turvotus tai haavaumia suussa  
Pahoinvointi  
Ruokahalun puute  
Upumus (väsymys)  
Ihottuma  
Hiusten lähtö  
Ummetus  
Tuntoaistin heikkeneminen  
Munuaiset: epänormaalit veriarvot.

*Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)*

Allergiset reaktiot: ihottuma/kirvelyä tai kihelmöintiä  
Infektio, myös yleisinfektio  
Kuume  
Nestehukka  
Munuaisten vajaatoiminta  
Ihoärsytys ja kutina  
Rintakipu  
Lihasheikotus  
Sidekalvotulehdus (tulehdus silmässä)  
Vatsanväänneet  
Vatsakivut  
Makuaistin muutoksia  
Maksakokeissa epänormaaleja veriarvoja  
Vetistävät silmät  
Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus.

*Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)*

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta  
Nopea pulssi  
Ruokatorven limakalvon tulehdus potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ja pemetreksediä  
Koliitti (paksusuolen limakalvon tulehdus, johon voi liittyä verenvuotoa suoliston tai peräsuolen alueelta)  
Interstitiaalinen pneumoniitti (keuhkorakkuloiden pesäkemäinen arpeutumisen)  
Turvotus (jonka aiheuttaa liiallinen neste kudoksissa). Joillakin potilailla on ilmennyt sydänkohtaus, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö pemetreksedihoitoa aikana, yleensä jonkin toisen syöpähoidon samanaikaisen käytön yhteydessä.  
Pansytopenia - matalat valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden määrät  
Sädepneumoniittia (sädehoitoon liittyvä keuhkokuume, jossa keuhkorakkulat arpeutuvat) voi ilmetä potilailla, jotka ovat saaneet myös sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoitoa jälkeen.  
Raajojen kipua, lämpötilan laskua ja värinmuutosta on raportoitu.  
Keuhkoveritulppa.

*Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)*

Iholla ilmeneviä sädehoidon myöhäisreaktioita (ihottumaa, joka muistuttaa vaikeaa auringon polttamaa) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa päiviä tai vuosia aikaisemmin.  
Rakkulainen ihottuma, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ihottumaoireiden lisäksi silmälimakalvo- ja yleisoireita) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (iho vereslihalla)

Hemolyyttinen anemia (anemia punaisten verisolujen tuhoutumisen seurauksena)  
Hepatiitti (maksatulehdus)  
Anafylaktinen sokki (vaikea allerginen reaktio)

*Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin*

Alaraajojen kivulias ja punoittava turvotus  
Lisääntynyt virtsaneritys  
Jano ja lisääntynyt veden kulutus  
Hypernatremia; veren natriumrunsaus  
Ihon tulehdus, pääasiassa turvotusta, kipua ja punoitusta alaraajoissa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Pemetrexed Pfizer -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
100 mg:n injektiopullo pitää säilyttää alle 30 °C:ssa.

Pemetrexed Pfizer 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
500 mg:n injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1000 mg:n injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset: Kun valmistusohjeita noudatetaan, käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ja 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää 24 tuntia (2–8 °C:ssa).

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

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Pemetrexed Pfizer sisältää**

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed Pfizer 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Pemetrexed Pfizer 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Yksi injektiopullo sisältää pemetrekseditrometamiinia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä.

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

Muu aine on mannitoli.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

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

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 100 mg, 500 mg tai 1000 mg pemetreksediä (pemetrekseditrometamiinina).

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**BE**  
Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

**LU**  
Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

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

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

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

**HU**  
Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**

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

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

### **Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet**

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.

2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Pfizer -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.

3. Pemetrexed Pfizer -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen.

Pemetrexed Pfizer 100 mg:n injektiopullo:

Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pemetrexed Pfizer 500 mg:n injektiopullo:

Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg:n injektiopullo:

Yhden 1 000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 40 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertäväkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttövalmiin liuoksen pH on 5,7–7,7. **Liuos on jatkolaimennettava.**

4. Pemetrexed Pfizer -valmisteen saa jatkolaimentaa vain 5 % glukoosiliuokseen, joka ei sisällä säilöntäainetta. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen käyttäen tarvittava määrä 5 % glukoosi-injektionestettä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

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

7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Valmistusta ja antoa koskevat varoimet:** Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöönvalmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkija

ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei rakkuloita aiheuttavien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

Lijek koji više nije odobren