

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pemetrexed Sandoz 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 100 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi injektiopullo sisältää noin 11 mg natriumia.

Pemetrexed Sandoz 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 500 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi injektiopullo sisältää noin 54 mg natriumia.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 1000 mg pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi 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 kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz on tarkoitettu monoterapiana ylläpitohoidoksi välittömästi platinapohjaisen kemoterapian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka ei ole edennyt

ensilinjan hoitosykliden jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pemetrexed Sandoz on tarkoitettu monoterapiana toisen linjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastoittava, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei pienisolainen keuhkosyöpä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Pemetrexed Sandoz -valmisteen ja sislplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Sandoz -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sislplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sislplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. tarkat annosteluohjeet sislplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Sandoz-monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Sandoz-valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

Ihoreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidin tulee vastata 4 mg 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 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilaille tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista:

Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\ 000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiri) tai ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan varmistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan annosta pienennetään taulukoissa

1, 2 ja 3 annettujen suositusten mukaisesti, jotka pätevät kun Pemetrexed Sandoz-valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

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

Taulukko 2 – Pemetrexed Sandoz -annoksen (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 Sandoz-valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Taulukko 3 – Pemetrexed Sandoz-annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleiset toksisuuskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetrexed Sandoz -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		

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

Vanhuksat: 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.

Pediatriiset potilaat: pemetreksediä-lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta (standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai $Tc99m$ -DPTA seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus): pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

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

Antotapa

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

Pemetrexed Sandoz annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Lääkkeen käsittely-, käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8), myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyyttiarvo tasolle $\geq 100\ 000$ solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B₁₂-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta sekä asteen 3/4 hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden (kuten neutropenia, kuumeinen neutropenia ja asteen 3/4 neutropenia, johon liittyi infektio) vähenemistä. Siksi pemetreksedihoitoa saaville potilaille

annetaan foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät saaneet kortikosteroidia esilääkityksenä. Deksametasoni (tai vastaava) esilääkityksenä voi pienentää ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole tutkittu riittävästi. Siksi pemetreksedin käyttöä ei suositella 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 asetyylisalisylihapon (> 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 varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

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

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoitoa jälkeen. Näiden potilaiden suhteen tulee olla

erityisen valppaana. Lisäksi tulee olla varovainen, kun näille potilaille käytetään muita sädeherkistäjiä.

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

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli se on olennaisesti natriumiton.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 54 mg natriumia injektioipullossa. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 108 mg natriumia injektioipullossa. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden käyttö (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit, platinayhdisteet, siklosporiini) voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiniinipuhdistumaa 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 asetyylisalisylihappo ($> 1,3$ 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 asetyylisalisylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min) samanaikaisen suuriannoksen NSAID-lääkkeen (kuten ibuprofeeni) tai asetyylisalisylihapon 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 metabolista puhdistumaa.

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset:

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

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

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

4.6 Fertilitteetti, 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 sukupuolilyhdyntästä 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, erittykö pemetreksedi rintamaitoon ihmisellä, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Fertilitteetti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pemetrexed Sandoz –valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä pemetreksedin on 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 frekvenssi 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 ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$ ja $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10,000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevasti jokaisessa yleisyysryhmässä.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi/ sisplatiini		Sisplatiini	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki asteet 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 toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

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

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja ≤ 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 frekvenssi 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-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma*	Pemetreksedi (N = 265)		Doketakseli (N = 276)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili/granulosyyttiarvon lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiarvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleinen	Trombosyyttiarvon lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatuselimistö	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/ hilseily	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**
Yleis-	Hyvin yleinen	Väsymys	34,0	5,3	35,9	5,4

oireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0
<p>*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.</p>						

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

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini		Gemitabiini/ sisplatiini	
			(N = 839)		(N= 830)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki asteet 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 / nielutulehdus	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli ilman kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleinen	Dyspepsia / närästys	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>*P-arvo < 0,05 kun verrataan yhdistelmää pemetreksedi/sisplatiini yhdistelmään gemsitabiini/sisplatiini, Fischerin eksakti testi.</p> <p>**Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:sta (versio 2; NCI 1998).</p> <p>***National Cancer Institutun yleisten toksisuusasteiden (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998 mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vakavuusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.</p>						

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-pienisoluinen keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmassa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B₁₂-vitamiinikorvaushoidon.

Elinjärjestelmä	Frekvenssi*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** N = 800		Plasebo*** N = 402	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki asteet 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
Ruoansulatus-elimistö	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/ hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleinen	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
	Yleinen	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 yleiset $\geq 10\%$, yleinen $\geq 5\%$ ja $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin 10% :n sijasta raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoidan 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, alopekia, 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, 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.

Kauppaantulon 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).

Perifeerisia 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, 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 tukihoitoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä tulee harkita pemetreksedyliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 folylylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamaattimolekyylien metaboliteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Kliininen teho

Mesotelioma

Satunnaistettu, sokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus (EMPHACIS) pemetreksedi ja sisplatiinin yhdistelmästä verrattuna pelkkään sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, osoitti, että pemetreksedi 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:

Pemetreksedi ja sislplatiinin yhdistelmän teho vs. sislplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesoteliomassa

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	Pemetreksedi / sislplatiini (N = 226)	Sislplatiini (N = 222)	Pemetreksedi / sislplatiini (N = 168)	Sislplatiini (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	
Kokonaisvasteprocentti** (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/sislplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167)				

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

Pelkällä pemetreksedi hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksedi 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 pemetreksedi verrattiin doketakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedi-hoitoa 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-pienisoluisia keuhkosityöpää, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen (N=399; 9,3 versus 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p=0,047). Doketakseli tehoi paremmin potilaille, joilla on levyepiteelikarsinoma (N=172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 1,56; 95 % luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedi-valmisteen turvallisuusprofiiliin suhteen.

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

Pemetreksedi-valmisteen teho vs. doketakselin teho ei-pienisoluisessa 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	0,9	
95 % CI HR:lle	(0,82 – 1,20)	
Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
Progressiivapaa elinaika (PFS) (kk)	(N = 283)	(N = 288)
Mediaani	2,9	2,9
HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)	(N = 283)	(N = 288)
Mediaani	2,3	2,1
HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Vaste (n: vastearvioitu)	(N = 264)	(N = 274)
Vasteprosentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
Stabiili tauti (%)	45,8	46,4
Lyhenteet: CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; ITT = hoitoaikomus; N = populaation koko.		

Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (AC) yhdistelmään gemitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinyt tai metastoiva (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluisen 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-populaatioissa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. Kun tehokkuusanalyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että AC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiivapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) hoitoryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0–31,4) hoitoryhmässä

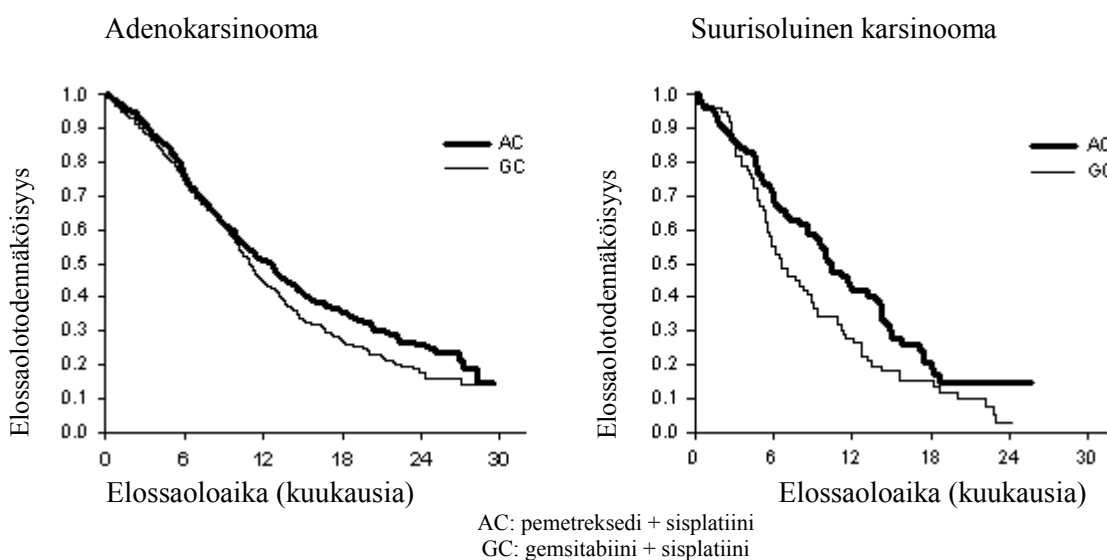
gemsitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten). Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

Teho: pemtreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemtreksedi + 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 kokonaismäärä.
^a Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (noninferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on noninferiorityä osoittava raja-arvo ($p < 0,001$).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



Erilaisilla histologisilla alaryhmillä ei todettu olevan kliinistä merkitystä verrattaessa pemtreksedi+sisplatiinihoitoa saavien potilaiden turvallisuuteen liittyviä tuloksia. pemtreksedi+ sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

JMEN

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

Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedi-haarassa 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 pemetreksedi-tutkimusten 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 pemetreksedi-haarassa 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-pienisoluinen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedi-haarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71 95 % CI: 0,56–0,88 $p=0,002$).

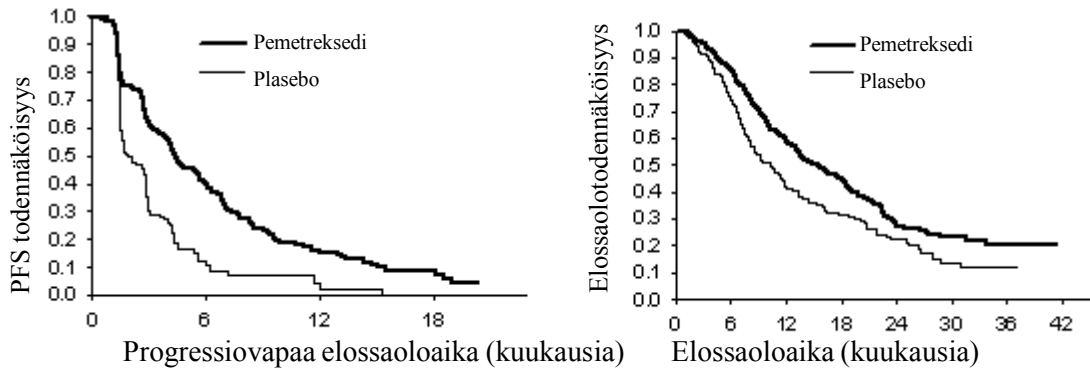
Histologialtaan pääosin levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiovapaassa elinajassa (PFS) ja kokonaiselossaoloajassa (OS) saadut tulokset eivät viittaa pemetreksedin paremmuuteen plaseboon nähden.

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

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

Progressiovapaa elossaoloaika

Kokonaiselossaoloaika



PARAMOUNT

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (N=359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (N=180) jatkettua ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluihin 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 samaan joko pemetreksedia tai plaseboa jatkettuna ylläpitohoitona.

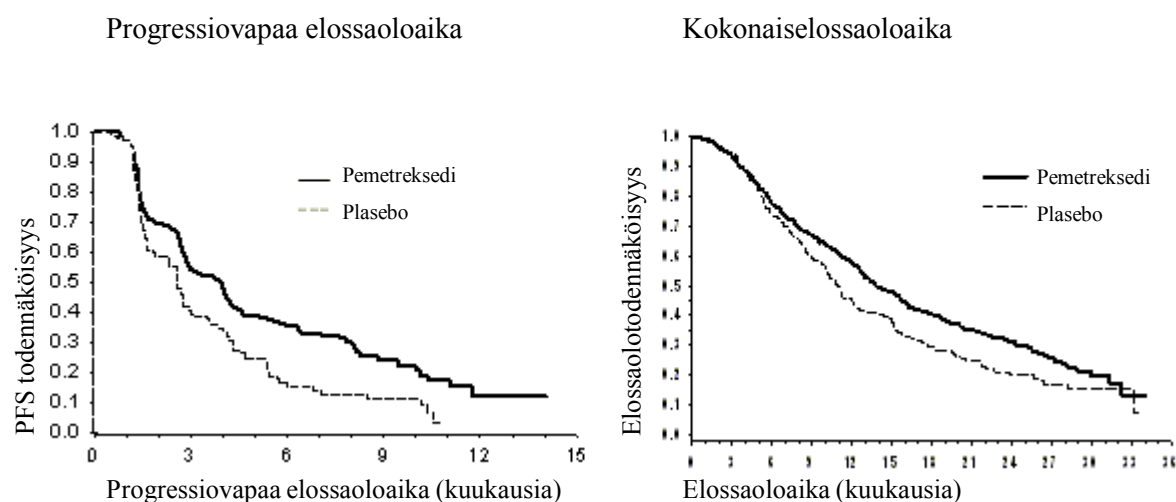
Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi+ sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Jatkettuun ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi+ sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoitoon 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 pemetreksedi-että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksedi - jatkettua ylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedi -sykliä.

Tutkimus saavutti päätapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedi-haarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaeseen elinaikaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat N=472, mediaanit Alimta 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 progressiovapaaasta elinajasta. Satunnaistetuilla potilailla pemetreksedi+ sisplatiini ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaaan elinajan mediaani oli pemetreksedi-haarassa 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 progressiovapaa elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedi-haaran 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 pemetreksedi-haarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedi-haaran 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)



Pemetrexedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

Euroopan lääkevirasto on hyväksytyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pemetrexed Sandoz-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetrexedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuutin infuusiona. Pemetrexedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetrexedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetrexedin maksametabolia on rajallista. Pemetrexedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetrexedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetrexedin 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 %. Pemetrexedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetrexedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pemetrexedin anto tiineille hiirille aiheutti sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä, sikiöiden painon pienenemistä, joidenkin luustorakenteiden luutumishäiriöitä ja suolakihalkiota.

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset:

Käyttökuntoon saatetun Pemetrexed Sandoz -liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 4 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 4 vuorokautta alle 25°C:ssa.

Pemetrexed Sandoz -infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 4 vuorokautta 2– 8 °C:ssa ja 2 vuorokautta alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee kuitenkin käyttää välittömästi. Jos sitä käytetään välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C, ellei sekoitus/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tällä lääkevalmisteella ei ole erityisiä säilytysvaatimuksia.

Säilytys käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Kirkas, väritön tyypin I lasinen 10 ml injektio pullo, jossa on klorobutyylitulppa sekä alumiininen korkki ja muovinen repäisykansi, joka sisältää 100 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo, jossa on suojaava muovinen päällyskääre.

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

Kirkas, väritön tyypin I lasinen 50 ml injektio pullo, jossa on klorobutyylitulppa sekä alumiininen korkki ja muovinen repäisykansi, joka sisältää 500 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo, jossa on suojaava muovinen päällyskääre.

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

Kirkas, väritön tyypin I lasinen 100 ml injektio pullo, jossa on klorobutyylitulppa sekä alumiininen korkki ja muovinen repäisykansi, joka sisältää 1000 mg pemetreksedia.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo, jossa on suojaava muovinen päällyskääre.

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 Sandoz-injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pemetrexed Sandoz 500 mg

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Yhden 1000 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 40 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen, 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 vaaleankeltaiseen. 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:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektionestettä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylkloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1037/001

EU/1/15/1037/002

EU/1/15/1037/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 18. syyskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Itävalta

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa 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 määritetty 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 Sandoz 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 100 mg pemetreksediä

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia (E421), kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön).

Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1037/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

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: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Sandoz 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 500 mg pemetreksediä

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia (E421), kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön).

Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1037/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

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: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Sandoz 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

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. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 1000 mg pemetreksediä

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia (E421), kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön).

Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1037/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

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: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pemetrexed Sandoz 1000 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon liuottamisen ja laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pemetrexed Sandoz 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Sandoz 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Sandoz -valmistetta
3. Miten Pemetrexed Sandoz -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pemetrexed Sandoz -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pemetrexed Sandoz on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Sandoz on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz -valmistetta

Älä käytä Pemetrexed Sandoz-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Sandoz -valmistetta.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz -valmistetta. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon 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 Sandoz -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 Sandoz -valmisteen kanssa.

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

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

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Sandoz -valmistetta pediatrialle potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Sandoz

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

Kerro lääkärillesi tai terveydenhuollon ammattilaiselle, 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**. Pemetrexed Sandoz -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed Sandoz -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed Sandoz -hoidon aikana.

Imetys

Jos imetat, kerro siitä lääkärillesi.

Imettäminen on keskeytettävä Pemetrexed Sandoz -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Pemetrexed Sandoz sisältää natriumia

Pemetrexed Sandoz 100 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli se on olennaisesti natriumiton.

Pemetrexed Sandoz 500 mg sisältää 54 mg natriumia per injektio-pullo, mikä on hyvä ottaa huomioon,

jos potilaalla on vähäsuolainen dieetti.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg sisältää 108 mg natriumia per injektiopullo, mikä on hyvä ottaa huomioon, jos potilaalla on vähäsuolainen dieetti.

3. Miten Pemetrexed Sandoz -valmistetta käytetään

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

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

Kun Pemetrexed Sandoz -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa:

Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Sandoz -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 Sandoz -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 – 1000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Pemetrexed Sandoz -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Sandoz -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Sandoz -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1000 mikrogrammaa) Pemetrexed Sandoz -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Sandoz -hoitosykliä). Saat B₁₂-vitamiinia ja foolihappoa syöpähoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvien toksisten vaikutusten vähentämiseksi.

Jos sinulla on kysyttävää 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 (hyvin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (hyvin 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 hyvin yleistä).

- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehdy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosi (trombosyytit) voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

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

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- äkillinen munuaisten vajaatoiminta
- nopea pulssi
- ruokatorven limakalvon tulehdus potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ja Pemetrexed Sandoz -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 Sandoz -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 Sandoz -hoitoa,

- sen aikana tai Pemetrexed Sandoz -hoidon jälkeen
- raajojen kipua, lämpötilan laskua ja värinmuutoksia on raportoitu
- keuhkoveritulppa

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)

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

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

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Pemetrexed Sandoz -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim. tai EXP) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja infuusioliuokset:

Käyttökuntoon saatetun Pemetrexed Sandoz -liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 4 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 4 vuorokautta alle 25° C:ssa.

Pemetrexed Sandoz -infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 4 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 2 vuorokautta alle 25° C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee kuitenkin käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2°C – 8°C, ellei sekoitus/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai värinmuutoksia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed Sandoz sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 100 mg pemetreksediä.

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 500 mg pemetreksediä.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 1000 mg pemetreksediä.

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

Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (ks. kohta 2 "Pemetrexed Sandoz sisältää natriumia").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Pemetrexed Sandoz on kuiva-aine välkonsentraatiksi infuusionestettä varten lasisessa injektiopullossa. Pemetrexed Sandoz on valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe.

Yksi Pemetrexed Sandoz -pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on suojaava muovinen päällyskääre ja joka sisältää 100 mg, 500 mg tai 1000 mg pemetreksedia.

Myyntiluvan haltija

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

Valmistaja

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Itävalta

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

ТП Сандоз
Бизнес Парк София, Младост 4,
Сгр.7Б, ет.3

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

София 1766
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
U Nákladového nádraží 10
CZ-130 00 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

Sandoz dd
Κηφισίας 18 & Γκούζη
GR-151 25 Μαρούσι
Τηλ: +30 216 600 500 0

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mriehel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacéutica Lda.
Phone: +351 21 924 19 11

România

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.

Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra iela 33-30
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Calea Floreasca nr. 169A,
Cladirea A, etaj 1, sector 1,
București

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: + 421 2 48 200 600
info@sandoz.sk

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

United Kingdom

Sandoz Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU16 7SR, UK
Tel: + 44 1276 698020
uk.regaffairs@sandoz.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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 Sandoz -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.

3. Pemetrexed Sandoz 100 mg:

Yhden 100 mg:n injektiopullon sisällöstä tehdään välikonsentraatti lisäämällä 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos.

Pemetrexed Sandoz 500 mg:

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

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

Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut 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.**

4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) tai 50 mg/ml (5%) glukoosi-injektionestettä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

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

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

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