

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pemetrexed Baxter 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumina).

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

Pemetrexed Baxter 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidiniumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi injektiopullo sisältää noin 54 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. (Kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Pemetrexed Baxter on tarkoitettu monoterapiana ylläpito-hoidoksi välittömästi platinapohjaisen kemoterapian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ole edennyt ensilinjan hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Pemetrexed Baxter -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Baxter -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin 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 sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Baxter -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Baxter -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 (350-1 000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1 000 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. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista:

Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $\geq 1\,500$ 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 Baxter -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

Taulukko 1 – Pemetrexed Baxter -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 Pemetrexed Baxter että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm ³ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Baxter että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm ³ ja potilaalla on verenvuoto riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän ^a alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Baxter että sisplatiini)

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

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

Taulukko 2 – Pemetrexed Baxter -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}		
	Pemetrexed Baxter -annos (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 Baxter -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Taulukko 3 – Pemetrexed Baxter -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus		
Yleiset toksisuuskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetrexed Baxter -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 Baxter -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 kehittyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Pemetrexed Baxter -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat (standardi cockcroftin ja gaultin kaava tai Tc99m-DPTA seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Antotapa

Pemetrexed Baxter annetaan laskimoon. Pemetrexed Baxter annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävästä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Baxter -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Baxter -valmisteen 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, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8), myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 solua/mm³ ja trombositariarvo tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombositariarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

Vakavia munuaisiin kohdistuvia haittatapahtumia mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta on ilmoitettu liittyneen pemetreksedihoitoon sekä käytettäessä sitä ainoana lääkkeenä, että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Monilla potilailla, joille ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoja altistavia vaaratekijöitä kuten dehydraatio tai korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusneuroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusneuroosin, 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 vakioituissa 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 3 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 pemetreksedihoitoon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

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

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopullossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 54 mg natriumia injektiopullossa. Tämä vastaa noin 2,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Sukukypsiä miehiä kehoitetaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja he eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

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

Fertilitaetti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoitossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsuppressio ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombositopeniana. 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

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaiteetista riippumatta pemetreksedia monoterapiana käytettäessä tai yhdessä sisplatiinin kanssa keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Kaiken asteisten haittavaikutusten yleisyys kausaaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs. dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus GEMZAR ja sisplatiini, JMCH (pemetreksedi + sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Infektiot	Infektiot ^a Nielu- tulehdus	Sepsis ^b			Verinahan- verinahanalai- sen kudoksen tulehdus	
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Hemo- globiinin lasku	Kuumeinen neutropenia Verihiutaleiden määrän lasku	Pansytopenia	Autoimmuuni- hemolyyttinen anemia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen shokki		
Aineenvaihdunta ja ravitus		Kuivuminen				
Hermosto		Perifeerinen motorinen neuropatia Perifeerinen sensorinen neuropatia Huimaus Makuhäiriöt	Aivoveren- kiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus Kallon- sisäinen verenvuoto			
Silmät		Sidekalvon tulehdus Kuivat silmät Lisääntynyt kyynelnesteen eritys Kerato- conjunctivitis sicca Silmäluomien turvotus Silmän pinnan sairaus				

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Rytmihäiriö	Sydäninfarkti Sepelvaltimotauti Rasitusrintakipu Supraventrikulaarinen rytmihäiriö			
Verisuonisto			Perifeerinen iskemia ^c			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia Interstitiaalinen pneumoniitti ^{b, d}			
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoinvointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Mahasuoli-kanavan verenvuoto Suolen puhkeama Paksusuolitulehdus ^e Peräsuoliverenvuoto Ruokatorvitulehdus			
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen		Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma Ihon hilseily	Monimuotoinen punavihoittuma Nokkosihottuma Hyperpigmentaatio Kutina Hiusten lähtö		Eryteema	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b Stevens-Johnsonin syndrooma ^b Pemphigoidi Rakkulaihottuma Hankinnainen rakkulainen epidermolyysi Erytematoottin turvotus ^f Pseudoselliitti Dermatiitti Rohtuma Kutinatauti	
Munuaiset ja virtsatiet	Kreatiini-puhdistuman lasku Veren kreatiinin nousu ^e	Munuaisten vajaatoiminta Glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen				Nefrogeeninen diabetes insipidus Munuaistiehyiden kuolio

Elin-järjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyyttä ei tiedetä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Rintakipu Kuume Kipu Turvotus Mukosiitti				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu				
Vahingot, myrkytykset ja menettely-tapaan liittyvät komplikaatiot			Säteilyn aiheuttama pneumoniitti Säteilyn aiheuttama esofagiitti	Recall-ilmiö		

^a lisäksi neutropenia tai ei neutropeniaa

^b johti joissain tapauksista kuolemaan

^c johti joskus ääriosien nekroosiin

^d lisäksi hengitysvajaus

^e havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa

^f pääasiassa alaraajoissa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, 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 folyyli-polyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät

soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on hyväksyttyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksedin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

Kliininen teho

Mesoteliooma

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

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

Taulukko 5. Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesotelioomassa

	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
Tehoparametri	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 226)	Sisplatiini (N = 222)	Pemetreksedi / sisplatiini (N = 168)	Sisplatiini (N = 163)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 % CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log rank p-arvo ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprosentti ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

^a p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

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

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

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

NSCLC (ei-pienisoluinen keuhkosyöpä), toisen linjan hoito

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

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

Taulukko 6. Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – ITT-populaatio

	Pemetreksedi	Dosetakseli
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	
Progressiiovapaa elinaika (PFS) (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Vaste (n: vastearvioitu)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Vasteprocentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

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

NSCLC (ei-pienisolainen 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 levinnyt tai metastaatinen (asteen IIIB tai IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (intention to treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84 – 1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

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

Progressiovapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä 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 gemitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1 725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

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

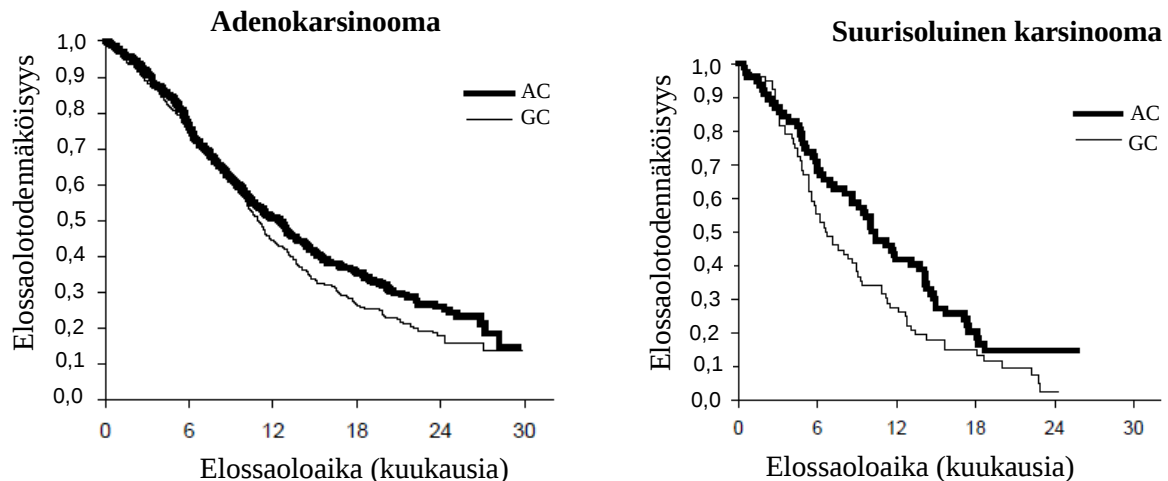
Taulukko 7. Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT- populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT-populaatio (N = 1 725)	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
Suurisolainen (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteeli-solu (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^a Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisluottamusvälin alla arvon 1,17645 joka on non-inferiorityä osoittava raja-arvo ($p < 0,001$).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



Erilaisilla histologisilla alaryhmillä ei todettu olevan kliinistä merkitystä verrattaessa pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saavien potilaiden turvallisuuteen liittyviä tuloksia. Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %, $p < 0,001$), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %, $p < 0,001$), trombosyyttsiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, $p = 0,002$), erytropoietiniä / darbopoietiniä (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 %, $p = 0,021$).

NSCLC (ei-pienisoluinen keuhkosityöpä), ylläpitohoito JMEN

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

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

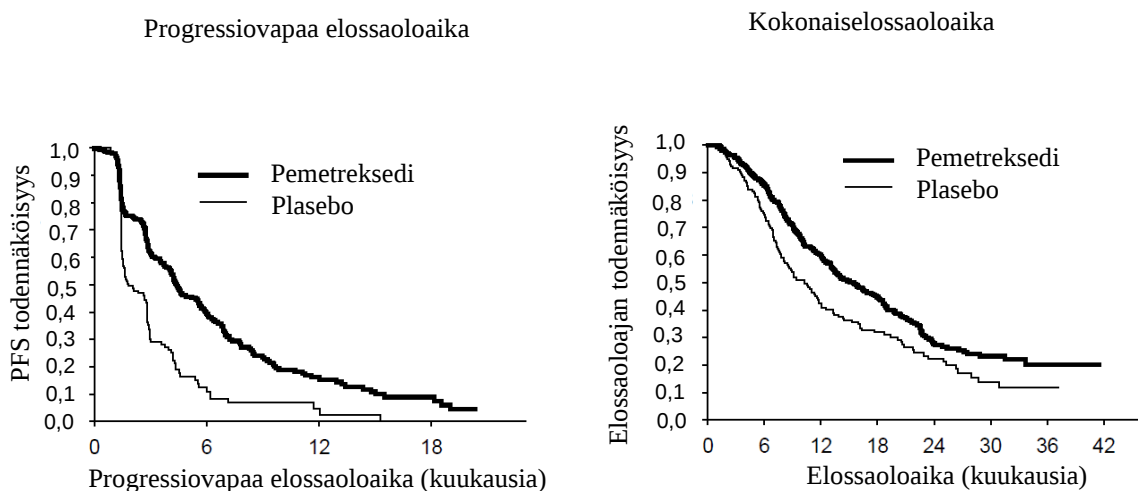
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ($n = 430$, riippumattoman tahon arviointi) PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa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

NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

Histologialtaan pääosin levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla 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), pemetreksedi vs. plasebo potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC)



PARAMOUNT

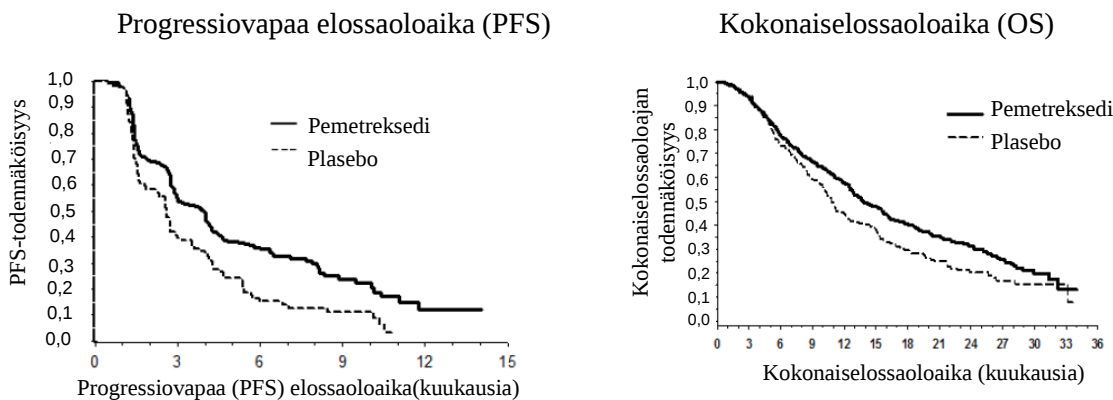
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatkettua ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oikeenmukaista hoitoa. Potilailla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

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

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

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

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



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

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

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

Käyttökuntoon saatetut liuokset ja infuusioliuokset:

Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos ja infuusioliuos säilyvät kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytys käyttövalmiiksi sekoituksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Tyypin I lasia oleva klooributyylikumitulppainen 10 ml:n injektiopullo, joka sisältää 100 mg pemetreksediä.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

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

Tyypin I lasia oleva klooributyylikumitulppainen 50 ml:n injektiopullo, joka sisältää 500 mg pemetreksediä.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin käyttöönvalmistus ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Baxter -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
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 Baxter 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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).

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

4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/22/1705/001
EU/1/22/1705/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- 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

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, 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 riskienhallintasuunnitelman 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**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumina).
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektio pullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
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**

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1705/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

INJEKTIONPULLON ETIKETTI 100 mg:n pakkauskoko

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Pemetrexed Baxter 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
pemetreksedi
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumina)
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektio pullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1705/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

INJEKTIOPULLON ETIKETTI 500 mg:n pakkauskoko

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Pemetrexed Baxter 500 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
pemetreksedi
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Pemetrexed Baxter on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Baxter on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed Baxter 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 Baxter -valmistetta

Älä käytä Pemetrexed Baxter -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Baxter -valmistetta.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Baxter 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 Baxter -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 Baxter -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 Baxter -valmisteen kanssa.

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

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

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille eikä nuorille, sillä tästä lääkkeestä ei ole kokemusta alle 18- vuotiaiden lapsien ja nuorien hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Pemetrexed Baxter

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 Baxter -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 Baxter -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed Baxter -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed Baxter -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imettäminen

Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi.

Imettäminen on keskeytettävä Pemetrexed Baxter -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Miehiä neuvotaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana tai 3 kuukauden sisällä Pemetrexed Baxter -hoidon lopettamisesta ja näin ollen käyttämään tehokasta ehkäisyä tuona ajanjaksona. Jos haluaisit siittää lapsen Pemetrexed Baxter -hoidon aikana tai 3 kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista. Pemetrexed Baxter voi vaikuttaa kykyysi saada lapsia. Halutessasi kysy neuvoa lääkäriltäsi siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Pemetrexed Baxter sisältää natriumia

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektioapullossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 54 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) injektioapullossa. Tämä vastaa 2,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Pemetrexed Baxter -valmistetta käytetään

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

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

Kun Pemetrexed Baxter -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa: Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Baxter -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 Baxter -hoitoa edeltävänä päivänä, hoitopäivänä ja hoidon jälkeisenä päivänä. Tämän lääkkeen tarkoitus on vähentää syöpälääkityksen aikana mahdollisesti esiintyvien ihoreaktioiden esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

Vitamiinilisä: Lääkäri määrää sinulle suun kautta otettavaa foolihappoa (vitamiini) tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350-1 000 mikrogrammaa), jota sinun tulee ottaa kerran päivässä Pemetrexed Baxter -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Baxter -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Baxter -annoksen jälkeen. Saat myös B₁₂-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Baxter -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Baxter -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 (yleinen) tai infektio (hyvin yleinen): jos ruumiinlämpösi on 38 °C tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.

- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).
- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirjelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehy, tai jos virtsasi on punaista tai punertavaa, tai jos sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (koska verihiutalearvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Muita Pemetrexed Baxter -valmisteen haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Infektio

Nielutulehdus (kurkkukipu)

Matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Matalat valkosoluarvot

Matala hemoglobiini

Kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa

Ruokahalun puute

Oksentelu

Ripuli

Pahoinvointi

Ihottuma

Ihon hilseily

Epänormaalit veri- ja munuaisten toiminnan heikkenemistä

Uupumus (väsymys)

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

Veren infektio

Kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosityttiarvot (tietyn tyyppinen valkosolu)

Matala verihiutaleiden määrä

Allerginen reaktio

Nestehukka

Makuaistin muutokset

Vaurioita liikehermoissa, mikä saattaa aiheuttaa lihasten heikkoutta ja surkastumista (menetystä) ensisijaisesti käsivarsissa ja jaloissa

Vaurioita tuntohermoissa, mikä saattaa aiheuttaa tuntoaistin heikkenemistä, polttavaa kipua, epävakaata askellusta

Huimaus

Sidekalvon (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) tulehdus tai turvotus

Kuivat silmät

Vetistävät silmät

Kuiva sidekalvo (silmäluomien sisäpintaa peittävä limakalvo, suojaa silmän valkoista osaa) ja kuiva sarveiskalvo (pupillin ja iiriksen läpinäkyvä etuosa)

Silmäluomien turvotus

Silmävaivat kuten kuivuminen, kyynelehtiminen, ärsytys ja /tai kipu

Sydämen vajaatoiminta (tila, joka vaikuttaa sydänlihaksen pumppausvoimaan)

Sydämen rytmihäiriöt

Ruoansulatushäiriöt

Ummetus

Vatsakipu

Maksa: veren maksa-arvojen kohoaminen
Lisääntynyt ihon pigmentinmuodostus
Ihon kutina
Kehon ihottuma, jossa rengasmaisia ihomuutoksia
Hiustenlähtö
Nokkosihottuma
Munuaiset lakkaavat toimimasta
Munuaisten toiminnan väheneminen
Kuume
Kipu
Kehon nesteiden ylimäärä, aiheuttaa turvotusta
Rintakipu
Tulehdus ja haavaumia ruoansulatuskanavan limakalvolla

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen,
Aivohalvaus
Tietynlainen aivohalvaus, jossa aivojen valtimot tukkeutuvat
Kallonsisäinen verenvuoto
Angina pectoris (rintakipu, aiheutuu veren virtauksen vähenemisestä sydämeen)
Sydänkohtaus
Sepelvaltimoiden kaventuminen tai tukkeutuminen
Nopeutunut sydämen rytmi
Puutteellinen verenvirtaus raajoihin
Keuhkovaltimon tukkeuma
Hengitysvaikeuksia johtuen keuhkojen limakalvon tulehduksesta ja arpeutumisesta
Kirkkaanpunainen verenvuoto peräaukosta
Verenvuoto ruoansulatuskanavasta
Suolen repeämä
Ruokatorven limakalvon tulehdus
Paksusuolen limakalvon tulehdus, mihin saattaa liittyä verenvuotoa suolistosta tai peräsuolesta (havaittu ainoastaan yhdessä sisplatiinin kanssa)
Sädehoidon aiheuttama ruokatorven limakalvon tulehdus, turvotus, punoitus ja eroosio,
Sädehoidon aiheuttama tulehdus keuhkoissa

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

Punaisten verisolujen tuhoutuminen
Anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)
Maksatulehdus
Ihon punoitus
Ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

Ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihon ja limakalvojen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (vakava ihon reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)
Autoimmuunihäiriö, jonka seurauksena ihottumaa ja rakkuloita jaloissa, käsivarsissa ja vatsassa
Ihon tulehdus, jossa tyypillisesti nesterakkuloita
Ihon hauraus, rakkuloita ja eroosiota sekä ihon arpeutumista
Punoitusta, kipua ja turvotusta pääasiassa alaraajoissa
Ihon ja ihonalaisrasvan tulehdus (pseudoselluliitti)
Ihon tulehdus (dermatiitti)
Tulehtunut, kutiava, punainen, halkeillut ja karkea iho
Voimakkaasti kutiavat näppylät

Esiintymistiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Diabeteksen muoto, joka aiheutuu munuaisten patologiasta

Munuaisten häiriö, jossa munuaistiehyiden kuolio

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

5. Pemetrexed Baxter -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää kotitalousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pemetrexed Baxter sisältää

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Muut aineet ovat mannitoli, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Pemetrexed Baxter sisältää natriumia”).

Pemetrexed Baxter 100 mg: Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumina).

Pemetrexed Baxter 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumina).

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Pemetrexed Baxter on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten 10 ml:n tai 50 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa. Pemetrexed Baxter on valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu jauhe.

Saatavilla yhden injektiopullon pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht
Alankomaat

Valmistaja:

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/ Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tehdään aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Baxter -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Pemetrexed Baxter 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 Baxter 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.

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

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

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