**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma
Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

*Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito*
Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m$^2$ kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen

21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. kohta 6.2 sekä tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

*Pemetrexed Fresenius Kabi -monoterapia*
Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän 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:n 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 monivitamiinivalmistetta, 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 $B_{12}$-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät $B_{12}$-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

*Seuranta*
Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm$^3$ ja trombosyytit ≥ 100 000 solua/mm$^3$.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

*Annoksen muuttaminen*
Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (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 Fresenius Kabi -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

| **Taulukko 1 – Pemetreksediannoksen (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 pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm$^3$ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | 75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |

| | |
|---|---|
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm$^3$ ja potilaalla on verenvuoto[a] riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | 50 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |

[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 Fresenius Kabi -hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

**Taulukko 2 – Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus[a,b]**
**muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus [a, b]**

| | **Pemetreksediannos (mg/m$^2$)** | **Sisplatiiniannos (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|
| 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 Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

**Taulukko 3 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus**

| **Yleiset toksisuuskriteerit (CTC[a]-aste)** | **Pemetreksediannos (mg/m$^2$)** | **Sisplatiiniannos (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|
| 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 Fresenius Kabi -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*
Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

*Munuaisten vajaatoimintapotilaat (Standardi cockcroftin ja gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)*
Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilaille, 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 Fresenius Kabi annetaan laskimoon. Pemetrexed Fresenius Kabi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittely-, käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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/mm$^3$ ja trombosyyttiarvo tasolle ≥ 100 000 solua/mm$^3$. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja $B_{12}$-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 $B_{12}$-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 potilaille, 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 munuaishaitoille 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 3 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdynnästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon 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 pemetreksedihoidon 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.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana munuaisten tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulussuodatuksella. Samanaikainen nefrotoksisten lääkevalmisteiden 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.

Pemetreksedin samanaikainen käyttö OAT3:n (orgaanisten anionien kuljettaja 3:n) -estäjien kanssa (esim. probenesidi, penisilliini, protonipumpun estäjät (PPI)) hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa.

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 eliminaatiota 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 tai 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 lääkevalmisteiden 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 oraalista antikoagulanttihoitoa.

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy
Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
Sukukypsiä miehiä kehotetaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja he eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus
Pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidille ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö pemetreksedi ihmisellä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoidossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsupressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsupressio 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, hiustenlähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaliteetista 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 (≥ 1/10); Yleiset (≥ 1/100, < 1/10); Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100); Harvinaiset (≥ 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 kausaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus gemsitabiini ja sisplatiini, JMCH (pemetreksedi+sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.**

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infektiot | Infektiot[a]<br>Nielutulehdus | Sepsis[b] | | | Verinahan-alaisen kudoksen tulehdus | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia<br>Leukopenia<br>Hemoglobiinin lasku | Kuumeinen neutropenia<br>Verihiutaleiden määrän lasku | Pansytopenia | Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia | | |
| Immuunijär-jestelmä | | Yliherkkyys | | Anafylaktinen shokki | | |
| Aineenvaih-dunta ja ravitsemus | | Kuivuminen | | | | |
| Hermosto | | Makuhäiriöt<br>Perifeerinen motorinen neuropatia<br>Perifeerinen sensorinen neuropatia<br>Huimaus | Aivoveren-kiertohäiriö<br>Iskeeminen aivohalvaus<br>Kallonsisäinen verenvuoto | | | |
| Silmät | | Sidekalvon tulehdus<br>Kuivat silmät<br>Lisääntynyt kyynelnesteen eritys<br>Keratoconjuncti vitis sicca<br>Silmäluomien turvotus<br>Silmän pinnan sairaus | | | | |
| Sydän | | Sydämen vajaatoiminta<br>Rytmihäiriö | Rasitus-rintakipu<br>Sydäninfarkti<br><br>Sepelvaltimo-tauti<br><br>Supraventriku-laarinen rytmihäiriö | | | |
| Verisuonisto | | | Perifeerinen iskemia[c] | | | |
| Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina | | | Keuhko-embolia<br>Interstitiaalinen pneumoniitti[bd] | | | |
| Ruoansulatus-elimistö | Stomatiitti<br>Anoreksia<br>Oksentelu<br>Ripuli<br>Pahoinvointi | Dyspepsia<br>Ummetus<br>Vatsakipu | Peräsuoli-verenvuoto<br>Maha-suolikanavan verenvuoto<br>Suolen puhkeama<br>Ruokatorvi-tulehdus | | | |

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Paksusuoli-tulehdus [e] | | | |
| Maksa ja sappi | | ALAT-arvon suureneminen<br>ASAT-arvon suureneminen | | Hepatiitti | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma<br>Ihon hilseily | Hyperpigmen-taatio<br>Kutina<br>Monimuotoi-nen puna-vihoittuma<br>Hiusten lähtö<br>Nokkos-ihottuma | | Eryteema | Stevens-Johnson syndrooma[b]<br>Toksinen epidermaali-nekrolyysi[b]<br>Pemphigoidi<br>Rakkula-ihottuma<br>Hankinnainen rakkulainen epidermo-lyysi<br>Erytema-toottinen turvotus[f]<br>Pseudosellu-liitti<br>Dermatiitti<br>Rohtuma<br>Kutinatauti | |
| Munuaiset ja virtsatiet | Kreatiinipuh-distuman lasku<br>Veren kreatiinin nousu[e] | Munuaisten vajaatoiminta<br>Glomerulusten suodatus-nopeuden hidastuminen | | | | Nefro-geeninen diabetes insipidus<br><br>Munuais-tiehyiden kuolio |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus | Kuume<br>Kipu<br>Turvotus<br>Rintakipu<br>Mukosiitti | | | | |
| Tutkimukset | | Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu | | | | |
| Vahingot, myrkytykset ja menettelyta-paan liiittyvät kompikaatiot | | | Säteilyn aiheuttama esofagiitti<br>Säteilyn aiheuttama pneumoniitti | 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

<u>Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen</u>

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 pemetreksediyliannostuksen hoidossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Kliininen teho

*Mesoteliooma*

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja $B_{12}$-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja $B_{12}$-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä 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 (OS) 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 pahanlaatuiseen 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 mesotelioomа, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m$^2$ tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioomа ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

*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 dosetakselia 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 (overall survival. OS), 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 %:n luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilin suhteen.

Rajalliset kliiniset tiedot erillisistä kontrolloiduista, satunnaistetuista vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että tulokset, jotka kuvaavat pemetreksedin tehoa (kokonaiselossaoloaika (OS), progressiovapaa elinaika (progression free survival, 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)**<br>▪ Mediaani (m)<br>▪ 95 % CI mediaanille<br>▪ HR<br>▪ 95 % CI HR:lle<br>▪ Vertailukelpoisuuden p-arvo (HR) | (n = 283)<br>8,3<br>(7,0–9,4)<br>0,99<br>(0,82–1,20)<br>0,226 | (n = 288)<br>7,9<br>(6,3–9,2) |
| **Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)**<br>▪ Mediaani<br>▪ HR (95 % CI) | (n = 283)<br>2,9<br>0,97 (0,82–1,16) | (n = 288)<br>2,9 |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)**<br>▪ Mediaani<br>▪ HR (95 % CI) | (n = 283)<br>2,3<br>0,84 (0,71–0,997) | (n = 288)<br>2,1 |
| **Vaste** (n: vastearvioitu)<br>▪ Vasteprosentti (%) (95 % CI)<br>▪ Stabiili tauti (%) | (n = 264)<br>9,1 (5,9–13,2)<br>45,8 | (n = 274)<br>8,8 (5,7–12,8)<br>46,4 |

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

*Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito*

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (PC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (Intention-To-Treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.
Tehoa arvioitiin primaarisen muuttujan suhteen ITT-populaatiossa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. Kun tehokkuusanalyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että PC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiovapaa elinaika (PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) 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).

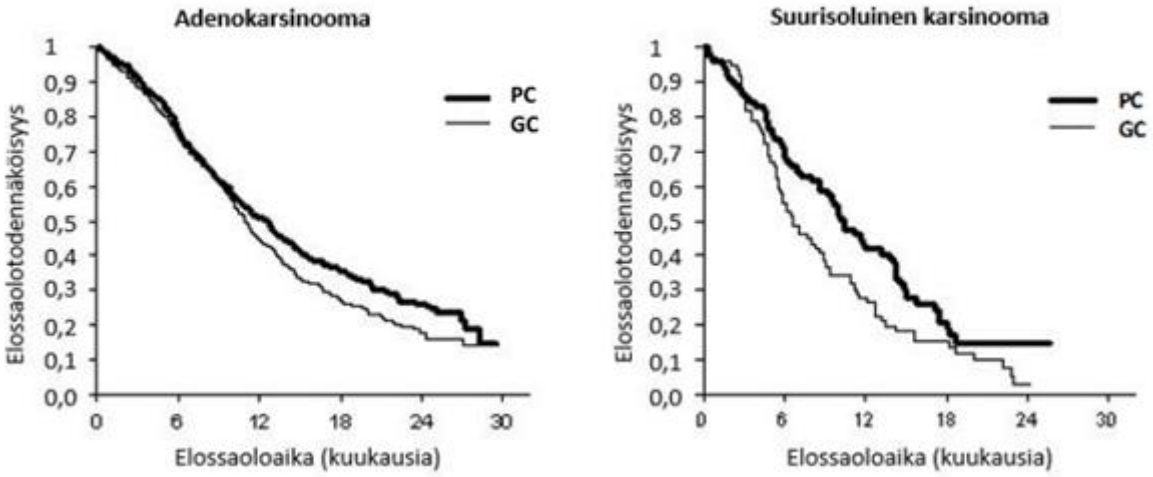
Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan (OS), havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

**Taulukko 7. Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät**

| ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät | Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI) | | | | Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI) | Parem-muus, p-arvo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pemetreksedi + sisplatiini | | Gemsitabiini + sisplatiini | | | |
| ITT-populaatio (N = 1725) | 10,3 (9,8–11,2) | N = 862 | 10,3 (9,6–10,9) | N = 863 | 0,94[a] (0,84–1,05) | 0,259 |
| Adenokarsinooma (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 |
| Suurisoluinen (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 |
| Levyepiteelisolu (N = 473) | 9,4 (8,4–10,2) | N = 244 | 10,8 (9,5–12,1) | N = 229 | 1,23 (1,00–1,51) | 0,050 |

Lyhenteitä: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitoaikomus; N = populaation kokonaiskoko.
[a]Tilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on vertailukelpoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

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




Lyhenteet: PC = pemetreksedi+sisplatiini; GC = gemsitabiini+sisplatiini

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

Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %, p < 0,001), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %, p < 0,001), trombosyyttisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, p = 0,002), erytropoietiinia / darbepoetiinia (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 keuhkosyöpä, ylläpitohoito*

JMEN
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpitohoidon (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 keuhkosyöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. 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.

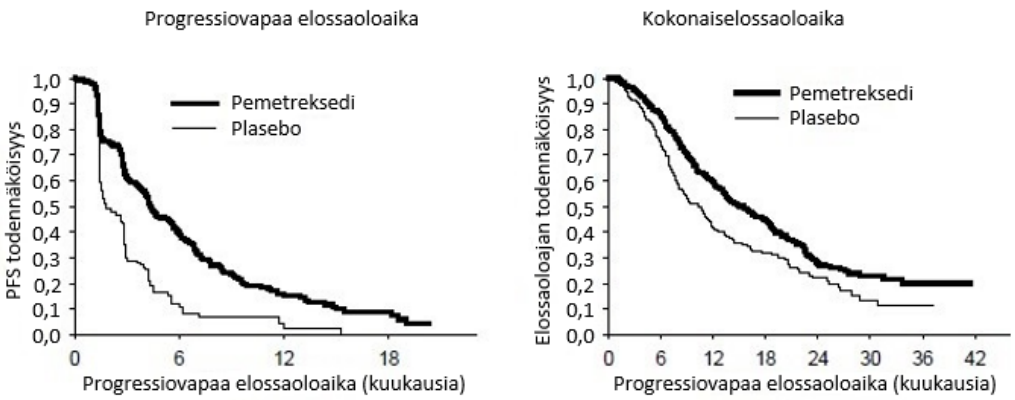
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n = 581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4,0 kuukautta ja plasebohaarassa 2,0 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 NSCLC:n histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

Histologialtaan 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 keuhkosyöpä (NSCLC)**



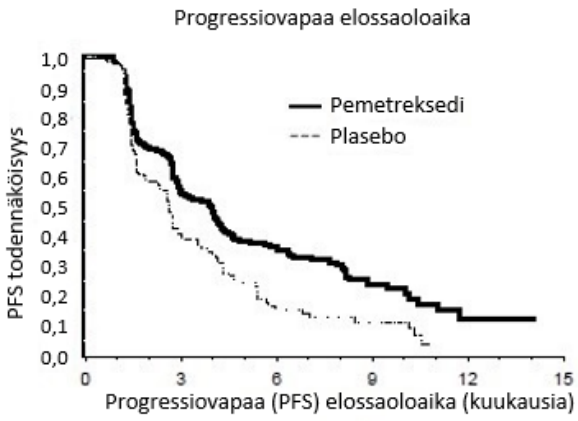

PARAMOUNT
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatketussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, 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 ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoidon aloitukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

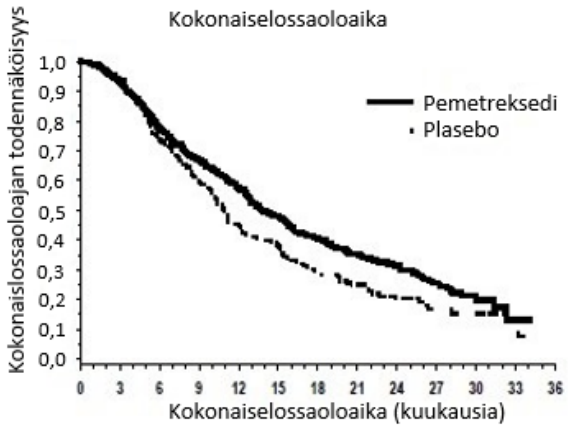
Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat n = 472, mediaanit pemetreksedi 3,9 ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 % CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistettujen potilaiden tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani pemetreksedi + sisplatiini -ensilinjan hoidon alusta mitattuna 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 kokonaiselossaoloaikaa ja progressiovapaata elossaoloaikaa 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

14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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




Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on hyväksytyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m$^2$ kymmenen minuutin infuusiona.

Jakautuminen
Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m$^2$. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi.

Biotransformaatio
Pemetreksedin maksametabolia on rajallista.

Eliminaatio
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 %.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava $B_{12}$-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

### 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. Beaglekoirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätöön)
Trometamoli (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtele annosteluletkut Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen.

### 6.3 Kestoaika

<u>Avaamaton injektiopullo</u>
2 vuotta.

<u>Käyttökuntoon saatetut ja infuusioliuokset</u>
Kun Pemetrexed Fresenius Kabi valmistetaan ohjeiden mukaan, käyttökuntoon saatettu liuos ja infuusioliuos eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa.

Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää 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 ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I kirkas, väritön lasinen injektiopullo, jossa 20 mm:n klooributyylikumitulppa ja joka on suljettu vihreällä irti napsautettavalla alumiinisinetillä, sisältäen 100 mg pemetreksediä.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

- Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.

- Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.

- Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisella glukoosi-infuusioliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

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

- Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

<u>Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet</u>
Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöön valmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhdo ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. 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 rakkuloita aiheuttamattomien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/001

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 huhtikuuta 2021

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

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 luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma
Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

*Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito*
Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m$^2$ kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi

antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. kohta 6.2 sekä tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

*Pemetrexed Fresenius Kabi -monoterapia*
Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän 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:n 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 monivitamiinivalmistetta, 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 $B_{12}$-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät $B_{12}$-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

*Seuranta*
Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm$^3$ ja trombosyytit ≥ 100 000 solua/mm$^3$.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

*Annoksen muuttaminen*
Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (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 Fresenius Kabi -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

| **Taulukko 1 – Pemetreksediannoksen (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 pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 /mm$^3$ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | 75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm$^3$ ja potilaalla on verenvuoto[a] riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | 50 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |

[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 Fresenius Kabi -hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

**Taulukko 2 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus[a,b]**
**muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus [a, b]**

| | **Pemetreksediannos ($mg/m^2$)** | **Sisplatiiniannos ($mg/m^2$)** |
|---|---|---|
| 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 Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

**Taulukko 3 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus**

| **Yleiset toksisuuskriteerit (CTC[a]-aste)** | **Pemetreksediannos ($mg/m^2$)** | **Sisplatiiniannos ($mg/m^2$)** |
|---|---|---|
| 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 Fresenius Kabi -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*
Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

*Munuaisten vajaatoimintapotilaat (Standardi cockcroftin ja gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)*
Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilaille, 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 Fresenius Kabi annetaan laskimoon. Pemetrexed Fresenius Kabi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Fresenius Kabi valmisteen käsittely-, käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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/mm$^3$ ja trombosyyttiarvo tasolle ≥ 100 000 solua/mm$^3$. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja $B_{12}$-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 $B_{12}$-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 potilaille, 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 munuaishaitoille 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 3 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdynnästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon 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 pemetreksedihoidon 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.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana munuaisten tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulussuodatuksella. Samanaikainen nefrotoksisten lääkevalmisteiden 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.

Pemetreksedin samanaikainen käyttö OAT3:n (orgaanisten anionien kuljettaja 3:n) -estäjien kanssa (esim. probenesidi, penisilliini, protonipumpun estäjät (PPI)) hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa.

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 eliminaatiota 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 tai 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 lääkevalmisteiden 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 oraalista antikoagulanttihoitoa.

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy
Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
Sukukypsiä miehiä kehotetaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja he eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus
Pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta

(ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidille ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö pemetreksedi ihmisellä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoidossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsupressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsupressio 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, hiustenlähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaliteetista 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 (≥ 1/10); Yleiset (≥ 1/100, < 1/10); Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100); Harvinaiset (≥ 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 kausaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus gemsitabiini ja sisplatiini, JMCH (pemetreksedi+sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.**

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infektiot | Infektiot[a]<br>Nielutulehdus | Sepsis[b] | | | Verinahan-alaisen kudoksen tulehdus | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia<br>Leukopenia<br>Hemoglobiinin | Kuumeinen neutropenia<br>Verihiutaleiden | Pansytopenia | Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia | | |

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | lasku | määrän lasku | | | | |
| Immuunijär-jestelmä | | Yliherkkyys | | Anafylaktinen shokki | | |
| Aineenvaih-dunta ja ravitsemus | | Kuivuminen | | | | |
| Hermosto | | Makuhäiriöt<br>Perifeerinen motorinen neuropatia<br>Perifeerinen sensorinen neuropatia<br>Huimaus | Aivoveren-kiertohäiriö<br>Iskeeminen aivohalvaus<br>Kallonsisäinen verenvuoto | | | |
| Silmät | | Sidekalvon tulehdus<br>Kuivat silmät<br>Lisääntynyt kyynelnesteen eritys<br>Keratoconjuncti vitis sicca<br>Silmäluomien turvotus<br>Silmän pinnan sairaus | | | | |
| Sydän | | Sydämen vajaatoiminta<br>Rytmihäiriö | Rasitus-rintakipu<br>Sydäninfarkti<br><br>Sepelvaltimo-tauti<br><br>Supraventriku-laarinen rytmihäiriö | | | |
| Verisuonisto | | | Perifeerinen iskemia[c] | | | |
| Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina | | | Keuhko-embolia<br>Interstitiaalinen pneumoniitti[bd] | | | |
| Ruoansulatus-elimistö | Stomatiitti<br>Anoreksia<br>Oksentelu<br>Ripuli<br>Pahoinvointi | Dyspepsia<br>Ummetus<br>Vatsakipu | Peräsuoli-verenvuoto<br>Maha-suolikanavan verenvuoto<br>Suolen puhkeama<br>Ruokatorvi-tulehdus<br>Paksusuoli-tulehdus [e] | | | |
| Maksa ja sappi | | ALAT-arvon suureneminen<br>ASAT-arvon suureneminen | | Hepatiitti | | |

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma<br>Ihon hilseily | Hyperpigmen-taatio<br>Kutina<br>Monimuotoi-nen puna-vihoittuma<br>Hiusten lähtö<br>Nokkos-ihottuma | | Eryteema | Stevens-Johnson syndrooma[b]<br>Toksinen epidermaali-nekrolyysi[b]<br>Pemphigoidi<br>Rakkula-ihottuma<br>Hankinnainen rakkulainen epidermo-lyysi<br>Erytema-toottinen turvotus[f]<br>Pseudosellu-liitti<br>Dermatiitti<br>Rohtuma<br>Kutinatauti | |
| Munuaiset ja virtsatiet | Kreatiinipuh-distuman lasku<br>Veren kreatiinin nousu[e] | Munuaisten vajaatoiminta<br>Glomerulusten suodatus-nopeuden hidastuminen | | | | Nefro-geeninen diabetes insipidus<br><br>Munuais-tiehyiden kuolio |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus | Kuume<br>Kipu<br>Turvotus<br>Rintakipu<br>Mukosiitti | | | | |
| Tutkimukset | | Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu | | | | |
| Vahingot, myrkytykset ja menettelyta-paan liiittyvät kompikaatiot | | | Säteilyn aiheuttama esofagiitti<br>Säteilyn aiheuttama pneumoniitti | 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 pemetreksediyliannostuksen hoidossa.

# 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, foolihappoanalogit, 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 glysinamidiribonukleotidiformyylitransferaasia (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 folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymin 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.

<u>Kliininen teho</u>

*Mesoteliooma*

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja $B_{12}$-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja $B_{12}$-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä 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 (OS) 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 pahanlaatuiseen 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 mesotelioomа, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m$^2$ tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioomа ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

*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 dosetakselia 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 (overall survival. OS), 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 %:n luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilin suhteen.

Rajalliset kliiniset tiedot erillisistä kontrolloiduista, satunnaistetuista vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että tulokset, jotka kuvaavat pemetreksedin tehoa (kokonaiselossaoloaika (OS), progressiovapaa elinaika (progression free survival, 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)**<br>▪ Mediaani (m)<br>▪ 95 % CI mediaanille<br>▪ HR<br>▪ 95 % CI HR:lle<br>▪ Vertailukelpoisuuden p-arvo (HR) | (n = 283)<br>8,3<br>(7,0–9,4)<br>0,99<br>(0,82–1,20)<br>0,226 | (n = 288)<br>7,9<br>(6,3–9,2) |
| **Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)**<br>▪ Mediaani<br>▪ HR (95 % CI) | (n = 283)<br>2,9<br>0,97 (0,82–1,16) | (n = 288)<br>2,9 |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)**<br>▪ Mediaani<br>▪ HR (95 % CI) | (n = 283)<br>2,3<br>0,84 (0,71–0,997) | (n = 288)<br>2,1 |
| **Vaste** (n: vastearvioitu)<br>▪ Vasteprosentti (%) (95 % CI)<br>▪ Stabiili tauti (%) | (n = 264)<br>9,1 (5,9–13,2)<br>45,8 | (n = 274)<br>8,8 (5,7–12,8)<br>46,4 |

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

*Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito*

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

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

Progressiovapaa elinaika (PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) 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).

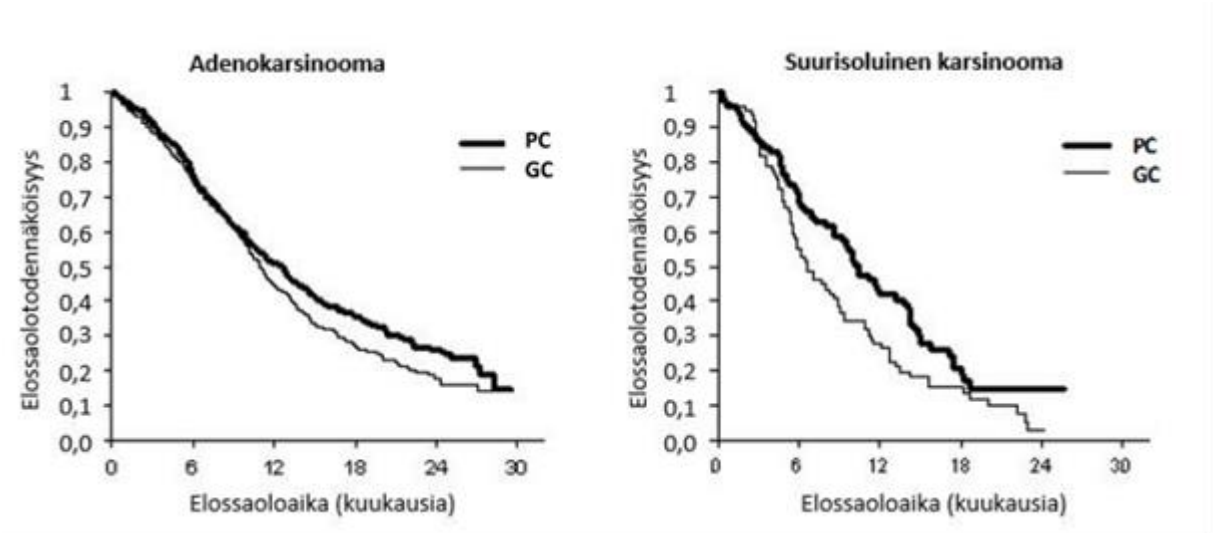
Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan (OS), havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

**Taulukko 7. Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät**

| ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät | Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI) | | | | Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI) | Parem-muus, p-arvo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pemetreksedi + sisplatiini | | Gemsitabiini + sisplatiini | | | |
| ITT-populaatio (N = 1725) | 10,3 (9,8–11,2) | N = 862 | 10,3 (9,6–10,9) | N = 863 | 0,94[a] (0,84–1,05) | 0,259 |
| Adenokarsinooma (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 |
| Suurisoluinen (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 |
| Levyepiteelisolu (N = 473) | 9,4 (8,4–10,2) | N = 244 | 10,8 (9,5–12,1) | N = 229 | 1,23 (1,00–1,51) | 0,050 |

Lyhenteitä: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitoaikomus; N = populaation kokonaiskoko.
[a]Tilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on vertailukelpoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

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




Lyhenteet: PC = pemetreksedi+sisplatiini; GC = gemsitabiini+sisplatiini

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

Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %, p < 0,001), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %, p < 0,001), trombosyyttisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, p = 0,002), erytropoietiinia / darbepoetiinia (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 keuhkosyöpä, ylläpitohoito*

JMEN
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpitohoidon (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 keuhkosyöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. 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.

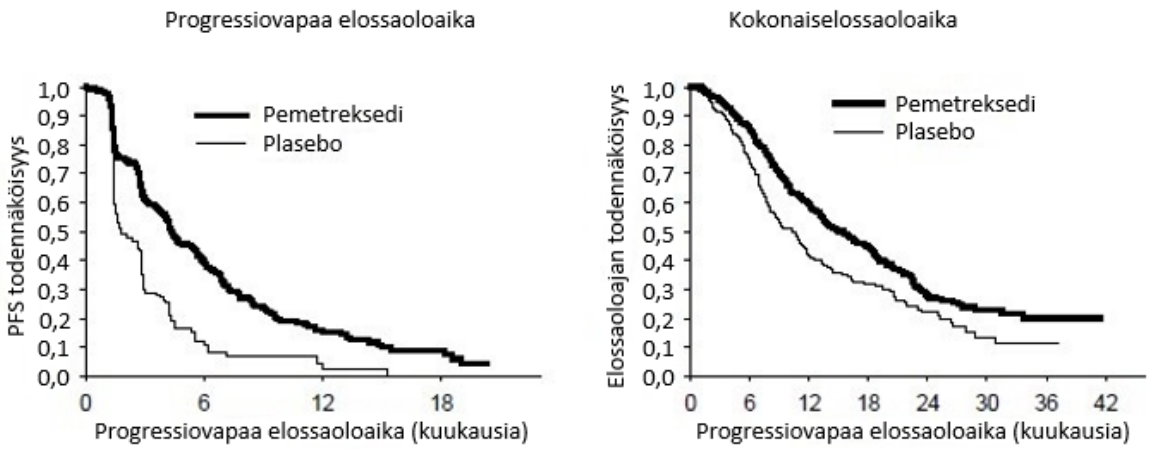
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n = 581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4,0 kuukautta ja plasebohaarassa 2,0 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 NSCLC:n histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

Histologialtaan 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 keuhkosyöpä (NSCLC)**



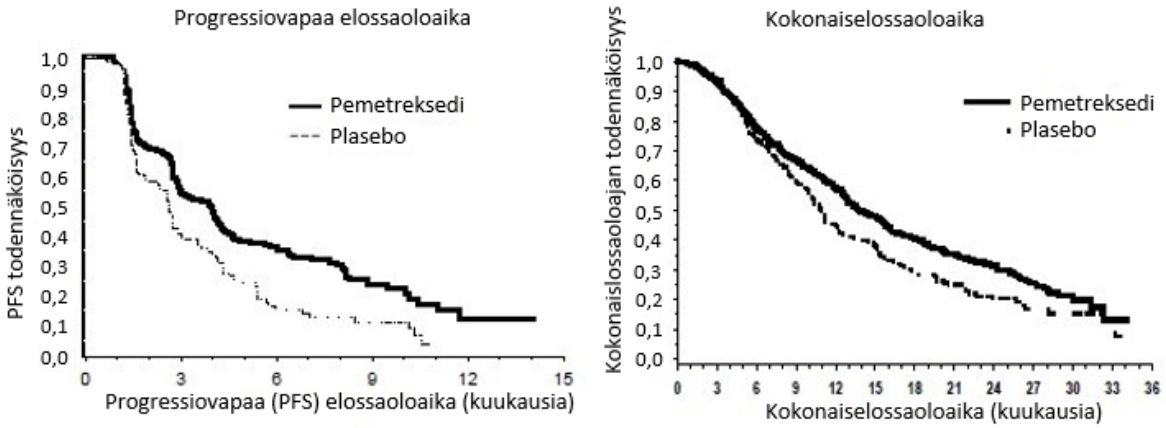

PARAMOUNT
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatketussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, 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 ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoidon aloitukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan 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. Satunnaistettujen potilaiden tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani pemetreksedi + sisplatiini -ensilinjan hoidon alusta mitattuna 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 kokonaiselossaoloaikaa ja progressiovapaata elossaoloaikaa 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

14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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




Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on hyväksytyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m$^2$ kymmenen minuutin infuusiona.

Jakautuminen
Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m$^2$. *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi.

Biotransformaatio
Pemetreksedin maksametabolia on rajallista.

Eliminaatio
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 %.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava $B_{12}$-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

### 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. Beaglekoirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätöön)
Trometamoli (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtele annosteluletkut Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen.

### 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetut ja infuusioliuokset
Kun Pemetrexed Fresenius Kabi valmistetaan ohjeiden mukaan, käyttökuntoon saatettu liuos ja infuusioliuos eivät sisällä antimikrobisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa.

Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää 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, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I kirkas, väritön lasinen injektiopullo, jossa 20 mm:n klooributyylikumitulppa ja joka on suljettu sinisellä irti napsautettavalla alumiinisinetillä, sisältäen 500 mg pemetreksediä.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

- Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.

- Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.

- Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisella glukoosi-infuusioliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

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

- Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

<u>Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet</u>
Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöön valmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhdo ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. 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 rakkuloita aiheuttamattomien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/002

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 huhtikuuta 2021

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*
Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 964 mg hydroksipropyylibeetadeksiä.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 4820 mg hydroksipropyylibeetadeksiä.
Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 9640 mg hydroksipropyylibeetadeksiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on väritön tai hieman kellertävä tai kellanvihertävä liuos.

pH on 6,8–7,8.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma
Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 hoitosyklien jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta saa antaa vain syövän kemoterapian antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.
Annostus

*Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito*
Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m$^2$ kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (Ks. kohta 6.2 sekä tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

*Pemetrexed Fresenius Kabi -monoterapia*
Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen suositusannos on 500 mg/m$^2$ 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän 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 monivitamiinivalmistetta, 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 $B_{12}$-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät $B_{12}$-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

*Seuranta*
Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm$^3$ ja trombosyytit ≥ 100 000 solua/mm$^3$.
Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.
Kokonaisbilirubiini ≤ 1,5 x normaaliarvon yläraja. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ≤ 3 x normaaliarvon yläraja. AFOS, ASAT ja ALAT ≤ 5 x normaaliarvon yläraja ovat hyväksyttäviä arvoja, mikäli maksassa on etäispesäkkeitä.

*Annoksen muuttaminen*
Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (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 Fresenius Kabi -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

| **Taulukko 1- Pemetreksediannoksen (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 pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm$^3$ | 75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi |

| Taulukko 1- Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus | |
|---|---|
| riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm$^3$ ja potilaalla on verenvuoto riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän[a] alimmasta arvosta | 50 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |

[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 Fresenius Kabi -hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

| Taulukko 2 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus [a,b] | | |
|---|---|---|
| | **Pemetreksediannos (mg/m$^2$)** | **Sisplatiiniannos (mg/m$^2$)** |
| 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 Fresenius Kabi -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

| Taulukko 3 – Pemetreksediannoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus | | |
|---|---|---|
| **Yleiset toksisuuskriteerit (CTC[a]-aste)** | **Pemetreksediannos (mg/m$^2$)** | **Sisplatiiniannos (mg/m$^2$)** |
| 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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän 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 Fresenius Kabi annetaan laskimoon. Pemetrexed Fresenius Kabi annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet ja Pemetrexed Fresenius Kabi valmisteen käsittely- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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/mm$^3$ ja trombosyyttiarvo tasolle ≥ 100 000 solua/mm$^3$. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja $B_{12}$-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 $B_{12}$-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 munuaishaitoille 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 3 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdynnästä 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 pemetreksedihoidon 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 pemetreksedihoidon 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.

Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, voi ilmetä syklodekstriinien kertymistä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana munuaisten tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulussuodatuksella. 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.

Pemetreksedin samanaikainen käyttö OAT3:n (orgaanisten anionien kuljettaja 3:n) -estäjien kanssa (esim. probenesidi, penisilliini, protonipumpun estäjät (PPI)) hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa.

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 Hedelmällisyys, 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 pemetreksedihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
Sukukypsiä miehiä kehotetaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja he eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus
Pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidille ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö pemetreksedi ihmisellä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoidossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsupressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsupressio 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, hiustenlähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset kausaliteetista 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 (≥ 1/10); Yleiset (≥ 1/100, < 1/10); Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100); Harvinaiset (≥ 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 kausaliteetista riippumatta keskeisissä rekisteröintitutkimuksissa: JMEI (pemetreksedi vs dosetakseli), JMDB (pemetreksedi ja sisplatiini versus gemsitabiini ja sisplatiini, JMCH (pemetreksedi+sisplatiini versus sisplatiini), JMEN ja PARAMOUNT (pemetreksedi versus lumelääke; kummassakin ryhmässä lisäksi paras oireenmukainen hoito) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.**

| **Elin-järjestelmä (MedDRA)** | **Hyvin yleiset** | **Yleiset** | **Melko harvinaiset** | **Harvinaiset** | **Hyvin harvinaiset** | **Yleisyyttä ei tiedetä** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infektiot | Infektiot[a]<br>Nielutulehdus | Sepsis[b] | | | Verinahan-alaisen kudoksen tulehdus | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia<br>Leukopenia<br>Hemoglobiinin lasku | Kuumeinen neutropenia<br>Verihiutaleiden määrän lasku | Pansytopenia | Autoimmuuni-hemolyyttinen anemia | | |
| Immuunijär-jestelmä | | Yliherkkyys | | Anafylaktinen shokki | | |
| Aineenvaih-dunta ja ravitsemus | | Kuivuminen | | | | |
| Hermosto | | Makuhäiriöt<br>Perifeerinen motorinen neuropatia<br>Perifeerinen sensorinen neuropatia<br>Huimaus | Aivoveren-kiertohäiriö<br>Iskeeminen aivohalvaus<br>Kallonsisäinen verenvuoto | | | |
| Silmät | | Sidekalvon tulehdus<br>Kuivat silmät<br>Lisääntynyt kyynelnesteen eritys<br>Keratoconjuncti vitis sicca<br>Silmäluomien turvotus<br>Silmän pinnan sairaus | | | | |
| Sydän | | Sydämen vajaatoiminta<br>Rytmihäiriö | Rasitus-rintakipu<br>Sydäninfarkti<br><br>Sepelvaltimo-tauti<br><br>Supraventriku-laarinen rytmihäiriö | | | |
| Verisuonisto | | | Perifeerinen iskemia[c] | | | |
| Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina | | | Keuhko-embolia<br>Interstitiaalinen pneumoniitti[bd] | | | |
| Ruoansulatus-elimistö | Stomatiitti<br>Anoreksia<br>Oksentelu | Dyspepsia<br>Ummetus<br>Vatsakipu | Peräsuoli-verenvuoto<br>Maha- | | | |

| Elin-järjestelmä (MedDRA) | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Yleisyyttä ei tiedetä |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ripuli<br>Pahoinvointi | | suolikanavan verenvuoto<br>Suolen puhkeama<br>Ruokatorvi-tulehdus<br>Paksusuoli-tulehdus [e] | | | |
| Maksa ja sappi | | ALAT-arvon suureneminen<br>ASAT-arvon suureneminen | | Hepatiitti | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma<br>Ihon hilseily | Hyperpigmen-taatio<br>Kutina<br>Monimuotoi-nen puna-vihoittuma<br>Hiusten lähtö<br>Nokkos-ihottuma | | Eryteema | Stevens-Johnson syndrooma[b]<br>Toksinen epidermaali-nekrolyysi[b]<br>Pemphigoidi<br>Rakkula-ihottuma<br>Hankinnainen rakkulainen epidermo-lyysi<br>Erytema-toottinen turvotus[f]<br>Pseudosellu-liitti<br>Dermatiitti<br>Rohtuma<br>Kutinatauti | |
| Munuaiset ja virtsatiet | Kreatiinipuh-distuman lasku<br>Veren kreatiinin nousu[e] | Munuaisten vajaatoiminta<br>Glomerulusten suodatus-nopeuden hidastuminen | | | | Nefro-geeninen diabetes insipidus<br><br>Munuais-tiehyiden kuolio |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus | Kuume<br>Kipu<br>Turvotus<br>Rintakipu<br>Mukosiitti | | | | |
| Tutkimukset | | Gamma-glutamyyli-transferaasin nousu | | | | |
| Vahingot, myrkytykset ja menettelyta-paan liiittyvät kompikaatiot | | | Säteilyn aiheuttama esofagiitti<br>Säteilyn aiheuttama pneumoniitti | 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 pemetreksediyliannostuksen hoidossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Kliininen teho

*Mesoteliooma*

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja $B_{12}$-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin).

Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja $B_{12}$-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä 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 pahanlaatuiseen 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 mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m$^2$ tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprosentti oli 14,1 %.

*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 dosetakselia 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 (overall survival. OS), 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 (kokonaiselossaoloaika (OS), progressiovapaa elinaika (progression free survival, 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)**<br>• Mediaani (m)<br>• 95 % CI mediaanille | (N = 283)<br>8,3<br>(7,0 – 9,4) | (N = 288)<br>7,9<br>(6,3 – 9,2) |
| • HR<br>• 95 % CI HR:lle<br>• Vertailukelpoisuuden (non-inferiority) *p*-arvo (HR) | 0,99<br>(0,82 – 1,20)<br>0,226 | |
| **Progressiovapaa elinaika (PFS) (kk)**<br>• Mediaani | (N=283)<br>2,9 | (N=288)<br>2,9 |
| • HR (95 % CI) | 0,97 (0,82 – 1,16) | |
| **Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)**<br>• Mediaani | (N=283)<br>2,3 | (N=288)<br>2,1 |
| • HR (95 % CI) | 0,84 (0,71 – 0,997) | |
| **Vaste** (n: vastearvioitu)<br>• Vasteprosentti (%) (95 % CI)<br>• Stabiili tauti (%) | (N=264)<br>9,1 (5,9 – 13,2)<br>45,8 | (N=274)<br>8,8 (5,7 –12,8)<br>46,4 |

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

*Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito*

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

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

Progressiovapaa elinaika (PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmisssa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) 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).

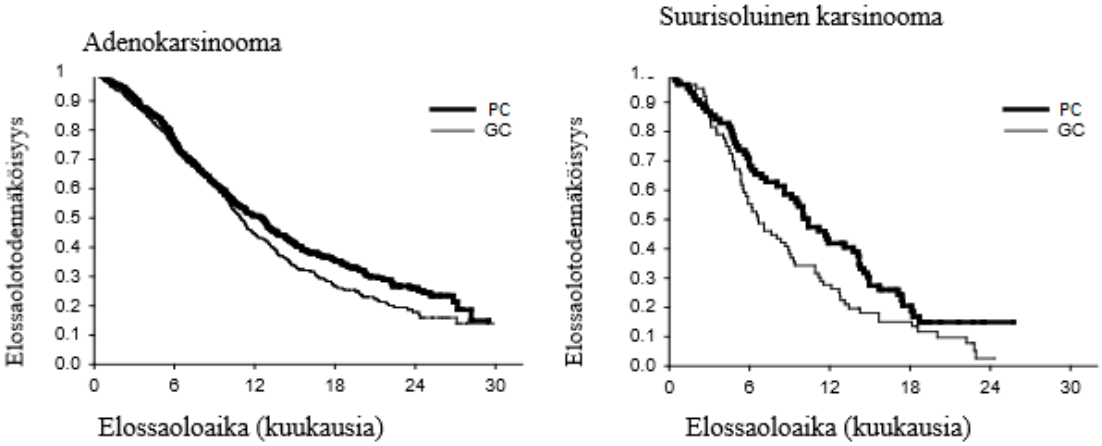
Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan (OS), havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

**Taulukko 7. Teho: Pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät**

| ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät | Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli) | | | | Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI) | Paremmuus, p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pemetreksedi+sisplatiini | | Gemsitabiini+ sisplatiini | | | |
| ITT-populaatio (N = 1725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | N=862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | N=863 | 0,94a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenokarsi-nooma (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 |
| Suurisoluinen (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 |
| Levyepiteelisolu (N = 473) | 9,4 (8,4 – 10,2) | N=244 | 10,8 (9,5 – 12,1) | N=229 | 1,23 (1,00 – 1,51) | 0,050 |

Lyhenteitä: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitoaikomus; N = populaation kokonaiskoko.
[a]Tilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (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**




Lyhenteet: PC = pemetreksedi+sisplatiini; GC = gemsitabiini+sisplatiini

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

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

*Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, ylläpitohoito*

JMEN
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpitohoidon (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 keuhkosyöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. 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.

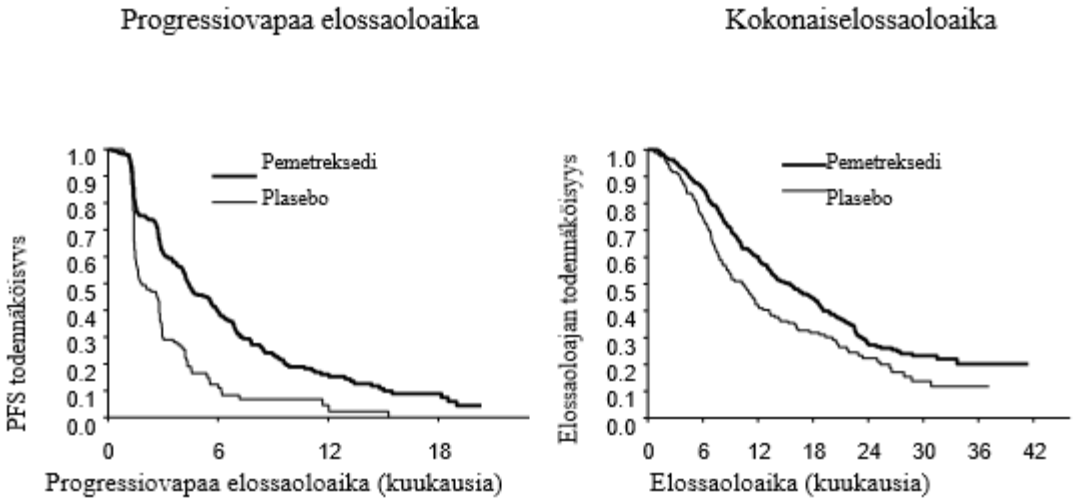
Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n=581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta ja plasebohaarassa 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 keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä (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 keuhkosyöpä, 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 keuhkosyöpä (NSCLC)**




PARAMOUNT

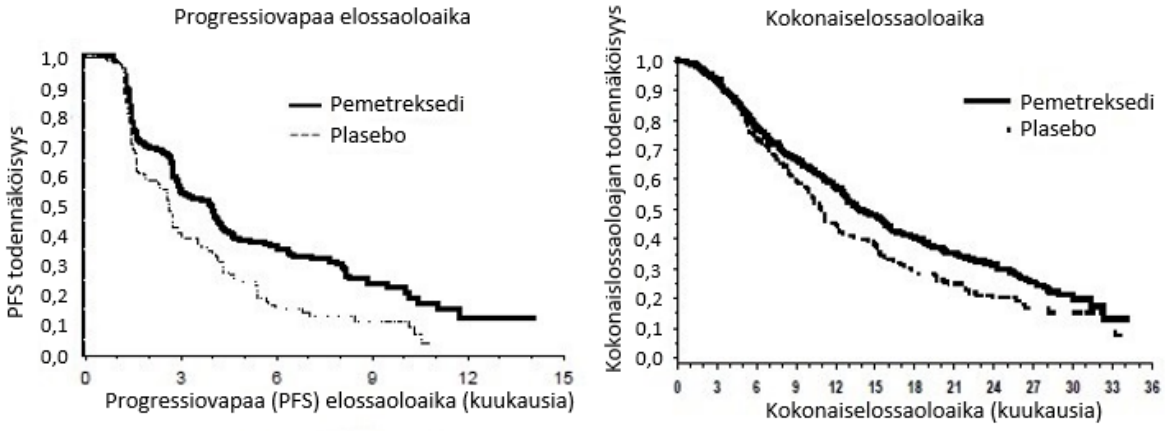
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n=359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n=180) jatketussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, 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 ylläpitohoidon 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 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan 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 kokonaiselossaoloaikaa ja progressiovapaata elossaoloaikaa tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon

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

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




Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on hyväksytyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksediä sisältävän viitevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m$^2$ kymmenen minuutin infuusiona.

Jakautuminen
Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m$^2$. *In vitro* tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi.

Biotransformaatio
Pemetreksedin maksametabolia on rajallista.

Eliminaatio
Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter 3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava $B_{12}$-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevat suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosyklien ajan.

### 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 kromosomiaberraatiotestissä *in vitro* eikä Amesin testissä. Pemetreksedin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vivo* -mikrotumatestissä hiirellä.

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi
Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätämiseen)
Trometamoli (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos. Muita yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, joten tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtele annosteluletkut Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen.

### 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta.

Infuusioliuos
Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta 25 °C:n lämpötilassa. Kun Pemetrexed Fresenius Kabi valmistetaan ohjeiden mukaan, infuusioliuos ei sisällä antimikrobiaalisia säilöntäaineita. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tule ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tyypin I lasia oleva kirkas, väritön injektiopullo, jossa on 20 mm:n kumitulppa ja vihreä alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tyypin I lasia oleva kirkas, väritön injektiopullo, jossa on 20 mm:n kumitulppa ja sininen alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 20 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tyypin I lasia oleva kirkas, väritön injektiopullo, jossa on 20 mm:n kumitulppa ja punainen alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 40 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.

- Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä.

- Oikea määrä Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pitää laimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 %:lla glukoosi-infuusionesteellä ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

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

- 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, huuhdo ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else Kröner Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 huhtikuuta 2021

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Puola

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Ranska

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 määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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**

**PAHVIKOTELO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi injektiopullo sisältää käyttökuntoon saattamisen jälkeen 25 mg/ml pemetreksediä.

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, kloorivetyhappo, trometamoli
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/001

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

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

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

## 2. ANTOTAPA

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 4. ERÄNUMERO

Lot

## 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

## 6. MUUTA

Vain kertakäyttöön.
Sytostaatti

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi injektiopullo sisältää käyttökuntoon saattamisen jälkeen 25 mg/ml pemetreksediä.

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, kloorivetyhappo, trometamoli
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/002

## 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**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
pemetreksedi
Laskimoon

## 2. ANTOTAPA

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 4. ERÄNUMERO

Lot

## 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

## 6. MUUTA

Vain kertakäyttöön.
Sytostaatti

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
pemetreksedi

## 2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml konsentraattia sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

Hydroksipropyylibeetadeksi, kloorivetyhappo, trometamoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo
100 mg / 4 ml
1 injektiopullo
500 mg / 20 ml
1 injektiopullo
1000 mg / 40 ml

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon 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

Tulee laimentaa ainoastaan 0,9 %:lla natriumkloridiliuoksella tai 5%:lla glukoosiliuoksella.

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else Kröner Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

## 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**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

pemetreksedi
IV laimentamisen jälkeen

## 2. ANTOTAPA

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 4. ERÄNUMERO

Lot

## 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg / 4 ml
500 mg / 20 ml
1000 mg / 40 ml

## 6. MUUTA

Vain kertakäyttöön.
Sytostaatti

# B. PAKKAUSSELOSTE

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**
**Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**
pemetreksedi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat hoidon tällä lääkkeellä, 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 Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta
3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

## 1. Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Fresenius Kabi on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi -valmistetta

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

**Varoitukset ja varotoimet**
Keskustele lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta.

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabin kanssa.

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

Jos keuhkojesi ympärille on kertynyt nestettä, lääkäri saattaa päättää poistaa nesteen ennen Pemetrexed Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi**
Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää 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 Fresenius Kabi -infuusion aiotun antopäivän ja/tai munuaistoiminnan perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuuluuko jokin käyttämistäsi lääkkeistä NSAID-lääkkeisiin, kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kerro lääkärillesi, jos käytät protonipumpun estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä (omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli tai rabepratsoli), joita käytetään närästyksen ja hapon käänteisvirtauksen (regurgitaatio) hoitoon.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, 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 Fresenius Kabi -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan saatuaan viimeisen annoksen.

**Imetys**
Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi.
Imettäminen on keskeytettävä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon ajaksi.

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

**Ajaminen ja koneiden käyttö**
Pemetrexed Fresenius Kabi saattaa aiheuttaa väsymystä. Ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

## 3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään

Pemetrexed Fresenius Kabi -annos on 500 mg/$m^2$ (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 Fresenius Kabi -kuiva-aineen 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuokseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Kun Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa:
Lääkäri tai sairaala-apteekkihenkilökunta määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Fresenius Kabi -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen. Saat myös $B_{12}$-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Fresenius Kabi -hoitosykliä). Saat $B_{12}$-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 ºC tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava
- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai nopea sydämen syke (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 hemoglobiiniarvosi 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 voivat olla normaalia pienemmät, mikä on yleistä).
- Jos sinulla ilmenee äkillistä hengästymistä, kovaa rintakipua tai veriyskää (melko harvinaista) (voi olla oire keuhkoveritulpasta).

Pemetreksedin muita haittavaikutuksia voivat olla:

*Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)*
infektio
nielutulehdus (kurkkukipu)
matalat neutrofiiliset granulosyyttiarvot (tietyntyyppinen valkosolu)
matalat valkosoluarvot
matala hemoglobiini
kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa
ruokahalun puute
oksentelu
ripuli
pahoinvointi
ihottuma
ihon hilseily
epänormaalit veriarvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä
uupumus (väsymys).

*Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)*
veren infektio
kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosyyttiarvot (tietyntyyppinen 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 (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 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
tihentynyt sydänrytmi
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 (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)*
punaisten verisolujen tuhoutuminen
anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)
maksatulehdus
ihon punoitus
ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla.

*Hyvin harvinaiset (enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)*
ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihon ja limakalvojen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)
toksinen epidermaali 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 (pseudoselluliitis)
ihon tulehdus (dermatiitis)
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 Fresenius Kabi -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 pitää käyttää välittömästi. Kun valmistusohjeita noudatetaan, käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos säilyy 24 tuntia jääkaapissa. Pemetreksedi-infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta 25 °C:n lämpötilassa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia havaittavissa.

Tämä lääke on yhtä käyttökertaa varten.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää**

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Yksi injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) sisältää 25 mg/ml pemetreksediä. Terveydenhuollon ammattilaisen pitää laimentaa liuos edelleen ennen sen antamista.
Muut aineet ovat mannitoli, kloorivetyhappo ja trometamoli.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**
Pemetrexed Fresenius Kabi on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektiopullossa. Se on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine tai kuiva-ainekakku Saatavilla yhden injektiopullon pakkauksessa.

**Myyntiluvan haltija**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

**Valmistaja**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Puola

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
http://www.ema.europa.eu

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

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

- Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.

- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
- Saata 100 mg:n injektiopullo käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
- Saata 500 mg:n injektiopullo käyttökuntoon lisäämällä 20 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta 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 keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. Liuos on jatkolaimennettava.

- Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksediliuosta pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5-prosenttisella glukoosi-infuusioliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

  Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtele annosteluletkut Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen.

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

- Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet:** Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöön valmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhdo ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. 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 rakkuloita aiheuttamattomien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten**
pemetreksedi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat hoidon tällä lääkkeellä, 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, 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 Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta
3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

## 1. Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään

Pemetrexed Fresenius Kabi on syöpälääke.

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

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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi -valmistetta

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

**Varoitukset ja varotoimet**

<u>Keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta.</u>

Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, keskustele lääkärin tai hoitohenkilökunnan kanssa, koska Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius

Kabi -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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -valmisteen kanssa.

Jos sinulla on tai ollut sydänsairaus, kerro siitä lääkärillesi.

Jos keuhkojesi ympärille on kertynyt nestettä, lääkäri saattaa päättää poistaa nesteen ennen Pemetrexed Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi**
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää 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 Fresenius Kabi -infuusion aiotun antopäivän ja/tai munuaistoiminnan perusteella. Jos olet epävarma siitä, kuuluuko jokin käyttämistäsi lääkkeistä NSAID-lääkkeisiin, kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kerro lääkärillesi, jos käytät protonipumpun estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä (omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli tai rabepratsoli), joita käytetään närästyksen ja hapon käänteisvirtauksen (regurgitaatio) hoitoon.

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 jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärillesi. Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan saatuaan viimeisen annoksen.

**Imettäminen**
Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi. Imettäminen on keskeytettävä Pemetrexed Fresenius Kabi -hoidon ajaksi.

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

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää 964 mg hydroksipropyylibeetadeksiä 100 mg pemetreksediä kohden.

Jos sinulla on munuaissairaus, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat tätä lääkettä.

## 3. Miten Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään

Pemetrexed Fresenius Kabi -annos on 500 mg/$m^2$ (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 Fresenius Kabi -valmisteen 0,9 %:een (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteeseen tai 5 %:een glukoosi-infuusionesteeseen ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

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

Kun Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa:
Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen määrittää tarvitsemasi annoksen pituutesi ja painosi perusteella. Myös sisplatiini annetaan laskimoinfuusiona noin 30 minuuttia Pemetrexed Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -hoidon aikana. Sinun tulee ottaa vähintään 5 annosta ensimmäistä Pemetrexed Fresenius Kabi -annosta edeltävien 7 päivän aikana. Sinun tulee jatkaa foolihapon ottamista 21 päivän ajan viimeisen Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen. Saat myös $B_{12}$-vitamiinipistoksen (1 000 mikrogrammaa) Pemetrexed Fresenius Kabi -valmisteen antoa edeltävällä viikolla ja tämän jälkeen noin 9 viikon välein (vastaa kolmea Pemetrexed Fresenius Kabi -hoitosykliä). Saat $B_{12}$-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 ºC tai enemmän, tai jos sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on erittäin yleistä). Infektio (sepsis, yleisinfektio) voi olla vakava, jopa kuolemaan johtava.

- Jos sinulla esiintyy rintakipua (yleistä) tai sydämentykytystä (melko harvinaista).
- Jos sinulla esiintyy kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (erittäin yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulla esiintyy ihottumaa (erittäin yleistä) / kirvelyä, kihelmöintiä (yleistä) tai kuumetta (yleistä). Ihoreaktiot voivat olla harvoin vakavia ja kuolemaan johtavia. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ihottumaa tai kutinaa tai ihon rakkuloimista (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Jos sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai jos olet kalpea (koska hemoglobiiniarvosi voi olla normaalia matalampi, mikä on erittäin yleistä).
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehdy, 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).

Pemetreksedin muita haittavaikutuksia voivat olla:

*Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)*
infektio
nielutulehdus (kurkkukipu)
matalat neutrofiiliset granulosyyttiarvot (tietyntyyppinen valkosolu)
matalat valkosoluarvot
matala hemoglobiini
kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa
ruokahalun puute
oksentelu
ripuli
pahoinvointi
ihottuma
ihon hilseily
epänormaalit veriarvot, osoittavat munuaisten toiminnan heikkenemistä
uupumus (väsymys).

*Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)*
veren infektio
kuume, jossa matalat neutrofiiliset granulosyyttiarvot (tietyntyyppinen 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 (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 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
tihentynyt sydänrytmi
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 (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)*
punaisten verisolujen tuhoutuminen
anafylaktinen sokki (vakava allerginen reaktio)
maksatulehdus
ihon punoitus
ihottuma, joka kehittyy aiemmin sädehoitoa saaneilla alueilla.

*Hyvin harvinaiset (enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)*
ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava ihon ja limakalvojen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava)
toksinen epidermaali 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 (pseudoselluliitis)
ihon tulehdus (dermatiitis)
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 Fresenius Kabi -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.

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuos: Valmiste tulee käyttää välittömästi. Kun valmistusohjeita noudatetaan, käyttökuntoon laimennetun pemetreksediliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 21 vuorokautta jääkaapissa ja 7 vuorokautta 25 °C:n lämpötilassa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia havaittavissa.

Tämä lääke on yhtä käyttökertaa varten.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää**

Vaikuttava aine on pemetreksedi.

Yksi ml konsentraattia sisältää 25 mg pemetreksediä.

Laimentamisen jälkeen yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).
Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg pemetreksediä (pemetreksedidihappona).

Muut aineet ovat hydroksipropyylibeetadeksi, kloorivetyhappo, trometamoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**
Pemetrexed Fresenius Kabi on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) lasisessa injektiopullossa. Se on väritön tai hieman kellertävä tai kellanvihertävä liuos.

Saatavilla yhden injektiopullon pakkauksessa.

**Myyntiluvan haltija**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else Kröner Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

**Valmistaja**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet.

- Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tehdään aseptisesti.

- Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Fresenius Kabi -injektiopullojen lukumäärä

- Oikea määrä Pemetrexed Fresenius Kabi -valmistetta pitää laimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 %:lla glukoosi-infuusionesteellä ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.

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

  Pemetrexed Fresenius Kabi sisältää trometamolia apuaineena. Trometamoli ei ole yhteensopiva sisplatiinin kanssa, sillä se aiheuttaa sisplatiinin hajoamista. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Huuhtele annosteluletkut Pemetrexed Fresenius Kabi -annoksen jälkeen.

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

- 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 käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhdo ne huolellisesti vedellä. Raskaana olevien naisten pitää välttää kosketusta sytostaattien kanssa. 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.

# LIITE IV

# TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

**Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pemetreksedia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Huomioitaessa saatavilla olevat tiedot pemetreksedin farmakokinetiikasta ja *in vitro* -tutkimukset, jotka osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3) kautta, sekä protonipumpun estäjien IC50-arvot, PRAC katsoo, että protonipumpun estäjien ja pemetreksedin väliseen lääkeaineiden yhteisvaikutukseen on ainakin kohtuullinen mahdollisuus. PRAC:n päätelmän mukaan pemetreksediä sisältävien valmisteiden tietoja on päivitettävä tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

**Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Pemetreksediä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että pemetreksediä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.