**VIÐAUKI I**

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

**1. HEITI LYFS**

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

*Hjálparefni með þekkta verkun*

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 11 mg af natríum.

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

*Hjálparefni með þekkta verkun*

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

*Hjálparefni með þekkta verkun*

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum.

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6), inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed Pfizer samhliða cisplatini er notað til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

Pemetrexed Pfizer samhliða cisplatini er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með langt gengið, staðbundið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Pfizer er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við langt gengnu, staðbundnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínum innihaldandi krabbameinsmeðferðar (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Pfizer er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

Pemetrexed Pfizer má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

*Pemetrexed Pfizer gefið samhliða cisplatini*

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Pfizer fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m2 líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatins er 75 mg/m2 BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexed gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatins (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

*Pemetrexed Pfizer gefið eitt sér*

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Pfizer fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m2 BSA gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

*Ráðlögð lyfjaforgjöf*

Til að minnka tíðni og alvarleika húðeinkenna skal gefa barkstera daginn fyrir, sama dag og daginn eftir pemetrexed gjöf. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350‑1.000 míkrógrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B12 vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrógrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B12 vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

*Eftirlit*

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá pemetrexed fyrir hvern skammt með heildar blóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning. Fyrir hverja lyfjagjöf skal gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1.500 frumur/mm3 og blóðflögur skulu vera ≥ 100.000 frumur/mm3.

Kreatínínhreinsun skal vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín skal vera ≤ 1,5 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (ASAT eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALAT eða SGPT) skulu vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, ASAT og ALAT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásættanlegt ef æxlisvöxtur er í lifur.

*Skammtaaðlögun*

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna skulu vera byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Eftir að sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3 sem eiga við þegar Pemetrexed Pfizer er notað eitt sér eða samhliða cisplatini.

|  |
| --- |
| **Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd** |
| Lágmarks ANC < 500/mm3 og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000/mm3 | 75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin) |
| Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm3án tillits til lágmarks ANC | 75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin)  |
| Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm3 með blæðingua án tillits til lágmarks ANC  | 50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin)  |
| a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreiningu á > CTC 2. stigs blæðingu. |

Ef sjúklingar fá ≥ stig 3 eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum á taugar) skal bíða með Pemetrexed Pfizer þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja skal meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

|  |
| --- |
| **Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd a, b** |
|  | **Skammtur af Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Skammtur fyrir cisplatin (mg/m2)** |
| Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímbólga | 75% af síðasta skammti | 75% af síðasta skammti  |
| Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4 | 75% af síðasta skammti | 75% af síðasta skammti |
| Slímbólga af stigi 3 eða 4 | 50% af síðasta skammti | 100% af síðasta skammti |
| a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) b Taugaskemmdir útilokaðar |

Ef sjúklingur fær taugaskemmdir er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed Pfizer og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eituráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

|  |
| --- |
| **Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og****cisplatin – Eituráhrif á taugar** |
| **CTC a Stig** | **Skammtur af Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Skammtur fyrir cisplatin** **(mg/m2)** |
| 0 – 1 | 100 % af síðasta skammti | 100 % af síðasta skammti |
| 2 | 100 % af síðasta skammti | 50 % af síðasta skammti |
| a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) |

Hætta skal meðferð með Pemetrexed Pfizer ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugaskemmda af stigi 3 eða 4.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Aldraðir*

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

*Börn*

Meðferð með pemetrexedi við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð á ekki við hjá börnum.

*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* *(stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunar aðferð sem mælir gaukulsíunarhraða)*.

Pemetrexed er aðallega útskilið óbreytt um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun ≥ 45 ml/mín. umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexeds hjá þeim (sjá kafla 4.4).

*Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbílírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi svo sem bílírúbín > 1,5 sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða amínótransferasi > 3,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða > 5,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur) ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

Pemetrexed Pfizer er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Pfizer á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf Pemetrexed Pfizer og leiðbeiningar um blöndun og þynningu á Pemetrexed Pfizer fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs sem kemur fram í daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1.500 frumur/mm3 og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm3. Skammtaminnkanir í síðari meðferðarlotum skulu vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá minnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella af stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd eins og daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4 þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B12 var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi að taka fólínsýru og vítamín B12 sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðarina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barkstera. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá húð (sjá kafla 4.2).

Takmarkaður fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. hefur verið rannsakaður. Þess vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun < 45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eins og íbúprófens og acetýlsalisýlsýru (> 1,3 g á dag) í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal rjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnavandamála, þar með talið vökvaskortur eða háþrýstingur, eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepi í nýrnapíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvað varðar brátt drep í nýrnapíplum, skerta nýrnastarfsemi og teikn og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást engin munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarlegur vökvaskorturhefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatini. Þess vegna skulu sjúklingar fá næg ógleðistillandi lyf og viðeigandi vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaæðum, venjulega þegar það var gefið með öðru frumudrepandi lyfi. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti í hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun með lifandi veikluðu bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (radiation recall) hjá sjúklingum, nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð.

Hjálparefni

*Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

*Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

*Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapípluseytingu en minna með gaukulsíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu skal nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf pemetrexeds með hemlum á virkni anjónaferjunnar OAT3 (organic anion transporter 3) (t.d. probenesíð, penicillin, prótonpumpuhemlum (PPIs)) hægir á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexedi.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af

acetýlsalisýlsýru (≥ 1,3 g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexedi.

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID (t.d. íbúprófen) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst í 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4). Ef samhliða gjöf NSAID-lyfja er nauðsynleg skal hafa náið eftirlit með sjúklingum hvað varðar eituráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumueyðandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Ef ákveðið er að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á INR (International Normalised Ratio) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: *Bóluefni gegn gulusótt*: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun sem ekki er mælt með: *Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, sem má ekki nota samhliða)*: hætta er á útbreiddum, hugsanlega banvænum sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu, en eins og önnur krabbameinslyf er pemetrexed talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beinergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eituráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eituráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexedi, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar: ≥1/10; algengar: ≥ 1/100 til < 1/10; sjaldgæfar: ≥ 1/1.000 til < 1/100; mjög sjaldgæfar: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000; koma örsjaldan fyrir: < 1/10.000 og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed og cisplatín vs gemcitabín og cisplatín, JMCH (pemetrexed og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi**

| **Líffæra­flokkur (MedDRA)** | **Mjög algengar** | **Algengar** | **Sjaldgæfar** | **Mjög sjaldgæfar** | **Koma örsjaldan fyrir** | **Tíðni ekki þekkt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra  | SýkingaHálsbólga | Sýklasóttb |  |  | Bólga í húð eða undirhúð |  |
| Blóð og eitlar | Daufkyrninga­fæðHvítfrumna­fæðLækkað gildi blóðrauða | Daufkyrninga­fæð með hitaMinnkaður fjöldi blóðflagna | Blóðfrumna­fæð | Blóðlýsublóð­leysi af völdum sjálfsofnæmis |  |  |
| Ónæmiskerfi  |  | Ofnæmi |  | Bráðaofnæmislost |  |  |
| Efnaskipti og næring  |  | Vessaþurrð |  |  |  |  |
| Taugakerfi  |  | BragðtruflanirÚtlægur hreyfitauga­kvilliÚtlægur skyn­taugakvilliSundl | HeilaslagBlóðþurrðar­slagInnankúpu­blæðing |  |  |  |
| Augu |  | TárubólgaAugnþurrkurAukin táramyndunGlæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca)Bjúgur á augnlokumYfirborðskvilli í auga (ocular surface disease) |  |  |  |  |
| Hjarta |  | HjartabilunHjartsláttar-truflanir | HjartaöngDrep í hjartavöðvaKransæða­sjúkdómurOfanslegla­sláttartruflanir |  |  |  |
| Æðar |  |  | Blóðþurrð í útlægum vefjumc |  |  |  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti  |  |  | Lungnasega­rekMillivefs­lungnabólgab,d |  |  |  |
| Meltingarfæri  | MunnbólgaLystarleysiUppköstNiðurgangurÓgleði | Meltingar­truflanirHægðatregðaKviðverkur | Blæðing frá endaþarmiBlæðing frá meltingarvegiRof á meltingarvegiVélindabólgaRistilbólgae |  |  |  |
| Lifur og gall  |   | Hækkað gildi alanín amínó­transferasaHækkað gildi aspartat amínó­transferasa |  | Lifrarbólga |  |  |
| Húð og undirhúð  | ÚtbrotHúðflögnun | OflitunKláðiRegnboga­roðasóttHárlosOfsakláði |  | Roðaþot | Stevens-Johnson heilkennibHúðþekjudrepslosbBlöðrusóttarlíki (pemphi­goid)Húðbólga með blöðrumÁunnið blöðruhúð­þekjulos (acquired epidermo­lysis bullosa)Roðaþots­bjúgurf Sýndarhúð­beðsbólgaHúðbólgaExemKlæindi (prurigo) |  |
| Nýru og þvagfæri  | Minnkuð úthreinsun kreatínínsHækkað gildi kreatíníns í blóðie | NýrnabilunMinnkaður gaukulsíunar­hraði |  |  |  | Flóðmiga (nephro­genic diabetes insipidus)Drep í nýrna­píplum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað  | Þreyta | HitiVerkurBjúgurBrjóstverkurSlímhúðar­bólga |  |  |  |  |
| Rannsóknaniðurstöður  |  | Hækkað gildi gamma-glútamýl­transferasa |  |  |  |  |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar  |  |  | Geislunar­bólga í vélindaGeislunar­lungnabólga | Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno-menon) |  |  |

a með eða án daufkyrningafæðar

b banvænt í sumum tilvikum

c leiðir stundum til dreps í útlimum

d með skerðingu á öndunargetu

e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Tilkynnt einkenni ofskömmtunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöltaugakvilli og útbrot. Við ofskömmtun er hægt að búast við meðal annars beinmergsbælingu sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímbólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmtun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíum fólínats / fólínsýru þegar ofskömmtun pemetrexeds er meðhöndluð.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlishemjandi lyf, fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólat-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamið ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólatháð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólat bera og fólat bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexedi umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folylpolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamati er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri lyfjaverkunar í illkynja frumum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínísk verkun

*Miðþekjuæxli*

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatini samanborið við cisplatin eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíníska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatini, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatin eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B12 til að minnka eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var

slembiraðað á meðferðararm sem fékk rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B12‑vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

**Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatini vs. cisplatins í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar** | **Sjúklingar sem fá fulla viðbótarmeðferð** |
| **Verkunarbreyta** | **Pemetrexed/** **Cisplatin****(N = 226)** | **Cisplatin****(N = 222)** | **Pemetrexed/** **Cisplatin****(N = 168)** | **Cisplatin****(N = 163)** |
| Miðgildi-heildarlifun (mánuðir) | 12,1 | 9,3 | 13,3 | 10,0 |
| (95 % CI) | (10,0 - 14,4) | (7,8 - 10,7) | (11,4 - 14,9) | (8,4 - 11,9) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,020 | 0,051 |
| Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) | 5,7 | 3,9 | 6,1 | 3,9 |
| (95 % CI) | (4,9 - 6,5) | (2,8 - 4,4) | (5,3 - 7,0) | (2,8 - 4,5) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,001 | 0,008 |
| Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) | 4,5 | 2,7 | 4,7 | 2,7 |
| (95 % CI) | (3,9 - 4,9) | (2,1 - 2,9) | (4,3 - 5,6) | (2,2 - 3,1) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,001 | 0,001 |
| Heildar svörunartíðnib\*\* | 41,3 % | 16,7 % | 45,5 % | 19,6 % |
| (95 % CI) | (34,8 - 48,1) | (12,0 - 22,2) | (37,8 - 53,4) | (13,8 - 26,6) |
| Fisher’s exact *p*-gildia\* | < 0,001 | < 0,001 |
| Skammstafanir:CI = confidence interval = öryggismörk a\* p-gildi vísar í samanburð milli arma. b\*\* Í pemetrexed/cisplatin arminum, slembiröðuðum og meðhöndluðum (N = 225) og full viðbótarmeðferð (N = 167) |

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnauð) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatini eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemisprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplain arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunararmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed, í skammtinum 500 mg/m2, var rannsakað sem eins lyfs meðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

*NSCLC, sem annað meðferðarúrræði*

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 288). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagað áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxel í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagað áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annarri slembiraðaðri, fasa 3 samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar) pemetrexeds er svipuð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með docetaxel (N = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið docetaxel meðferð (N=540).

**Tafla 6. Verkun pemetrexeds á NSCLC samanborið við docetaxel – þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Lifun (mánuðir)** * Miðgildi (m)
* 95 % CI fyrir meðalgildi
* HR
* 95 % CI fyrir HR
* Non-inferiority *p*-gildi (HR)
 | (N = 283)8,3(7,0 - 9,4) | (N = 288)7,9(6,3 - 9,2) |
| 0,99(0,82 - 1,20)0,226 |
| **Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)*** Miðgildi
* HR (95 % CI)
 | (N = 283)2,9 | (N = 288)2,9 |
| 0,97 (0,82 – 1,16) |
| **Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)*** Miðgildi
* HR (95 % CI)
 | (N = 283)2,3 | (N = 288)2,1 |
| 0,84 (0,71 -0,997) |
| **Svörun** (n: hæf til svörunar)* Svörunartíðni (%) (95 % CI)
* Stöðugur sjúkdómur (%)
 | (N = 264)9,1 (5,9 - 13,2)45,8 | (N = 274)8,8 (5,7 - 12,8)46,4 |
| Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; N = heildarfjöldi sjúklinga |

*NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði*

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, fasa 3 rannsókn með pemetrexedi og cisplatini samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndu klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagað áhættuhlutfall 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmisgreiningar á aðalendapunktunum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatins sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemicitabins og cisplatins.

Lifun án versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagað áhættuhlutfall 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6 % (95% CI = 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2 % (95% CI = 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1.725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

**Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatins vs. gemcitabins + cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar | **Miðgildi heildarlifunar í mánuðum****(95% CI)** | **Aðlagað****áhættuhlutfall (HR)****(95% CI)** | **Yfirburðir****(superi-ority)****p-gildi** |
| **Pemetrexed + Cisplatin** | **Gemcitabine + Cisplatin** |
| ITTmeðferðarhópur(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 |
| Kirtlakrabbamein(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 |
| Stórar frumur(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 |
| Annað(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 |
| Flöguþekju-krabbamein(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 |
| Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = þýði skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga |
| a Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1,17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (*p*< 0,001) |

 **Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlifun sem metin er út frá vefjafræði**



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexeds og cisplatins innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatini þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9 %, p < 0,001), færri gjafir rauðkornaþykknis (16,1 % samanborið við 27,3 %, p < 0,001) og færri gjafir af blóðflögum (1,8 % samanborið við 4,5 %, p = 0,002). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoiteini/darpopietini (10,4 % samanborið við 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1 %, p = 0,004) og járni (4,3 % samanborið við 7,0 %, p = 0,021).

*NSCLC, viðhaldsmeðferð*

*JMEN*

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 441) við lyfleysu og BSC (N = 222) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihélt cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4 %) luku ≥ 10 meðferðarlotum af pemetrexed meðferð.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N = 581, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir, í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95 % CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án sjúkdóms versnunar. Miðgildi heildarlifunar (overall survival, OS) hópsins (N = 663) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95 % CI = 0,65-0,95; p = 0,01192).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (N = 430 hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versnunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47 (95% CI = 0,37-0,60, p = 0,00001). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins (n = 481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,70 (95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 %  CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbameinsvefjagerð bentu ekki til ávinnings af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

**JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð**



*PARAMOUNT*

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 359) við lyfleysu auk BSC (N = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjugerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfja­meðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexedi eða lyfleysu. 44,9 % slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexedi auk cisplatins fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og lyfleysu. Slembiröðuðum sjúklingum var gefin viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1 %) sjúklingar ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemetrexedi samtals.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist og sýndi fram á tölfræðilega marktækt bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N = 472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexed hópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall  = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Skoðun óháðra aðila staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexedi auk cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt betri en lyfleysa fyrir heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir borið saman við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,78, 95 % CI = 0,64=0,64-0,96, p = 0,0195). Á þeim tíma þegar endanlegt mat á lifun var gert voru 28,7 % sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed borið saman við 21,7 % úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raunáhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG PS, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á OS og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) í hópnum. Lifunartíðni á 1 og 2 ári hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% fyrir OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,78; 95 % CI = 0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi**

**flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)**



Öryggissnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT

rannsóknunum.

**5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf pemetrexeds sem gefið er eitt og sér hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmtunum frá 0,2 til 838 mg/m2 gefið sem innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmál 9 l/m2 við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81 % próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi þar sem 70% til 90% af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter).

Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs í plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

Samhliða gjöf cisplatins hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og inndæling B12 vítamíns í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Gjöf pemetrexeds hjá ungafullum músum olli fækkun á lifandi fóstrum, minni fósturþyngd,

ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum sem fengu inndælingu í bláæð (bolus) í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

Í *in vitro* litningafrávikaprófum olli pemetrexed hvorki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né í Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenglandi (clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

**6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar**

**6.1 Hjálparefni**

Mannitól (E421)

Saltsýra (til stillingar á sýrustigi)

Natríum hýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á

samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

Órofið hettuglas

3 ár.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna Pemetrexed Pfizer stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í allt að 24 klukkustundir eftir blöndun á upprunalegu hettuglasinu og geymslu undir 25°C.

Frá sjónarhorni örverufræðinnar skal nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa sem inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pakkning með 1 hettuglasi.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds fyrir innrennsli í bláæð þarf að fara fram við smitgátaraðstæður.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Pfizer hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.

3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausnir með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða græn-gul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf**.

4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklórið 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

5 Pemetrexed innrennslislausnir sem eru útbúnar eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.

6. Skoða þarf lausnir til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en þær eru gefnar. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.

7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausna. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemst í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. ágúst 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

[https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu) og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

**1. HEITI LYFS**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Einn ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 54 mg natríum.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 108 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Þykknið er tær, litlaus til ljósgul eða grængul lausn, nánast laus við sýnilegar agnir.

Sýrustigið er á bilinu 7,3 til 8,3.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed Pfizer samhliða cisplatini er notað til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

Pemetrexed Pfizer samhliða cisplatini er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með langt gengið, staðbundið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Pfizer er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við langt gengnu, staðbundnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínum innihaldandi krabbameinsmeðferðar (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Pfizer er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

Pemetrexed Pfizer má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

*Pemetrexed Pfizer gefið samhliða cisplatini*

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Pfizer fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m2 líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatins er 75 mg/m2 BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexed gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatins (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

*Pemetrexed Pfizer gefið eitt sér*

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Pfizer fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m2 BSA gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

*Ráðlögð lyfjaforgjöf*

Til að minnka tíðni og alvarleika húðeinkenna skal gefa barkstera daginn fyrir, sama dag og daginn eftir pemetrexed gjöf. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350‑1.000 míkrógrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B12 vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrógrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B12 vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

*Eftirlit*

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá pemetrexed fyrir hvern skammt með heildar blóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning. Fyrir hverja lyfjagjöf skal gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) skal vera ≥ 1.500 frumur/mm3 og blóðflögur skulu vera ≥ 100.000 frumur/mm3.

Kreatínínhreinsun skal vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín skal vera ≤ 1,5 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (ASAT eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALAT eða SGPT) skulu vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, ASAT og ALAT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásættanlegt ef æxlisvöxtur er í lifur.

*Skammtaaðlögun*

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna skulu vera byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Eftir að sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3 sem eiga við þegar Pemetrexed Pfizer er notað eitt sér eða samhliða cisplatini.

|  |
| --- |
| **Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd** |
| Lágmarks ANC < 500/mm3 og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000/mm3 | 75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin) |
| Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm3án tillits til lágmarks ANC | 75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin)  |
| Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm3 með blæðingua án tillits til lágmarks ANC  | 50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Pfizer og cisplatin)  |
| a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreiningu á > CTC 2. stigs blæðingu. |

Ef sjúklingar fá ≥ stig 3 eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum á taugar) skal bíða með Pemetrexed Pfizer þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja skal meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

|  |
| --- |
| **Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd a, b** |
|  | **Skammtur af Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Skammtur fyrir cisplatin (mg/m2)** |
| Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímbólga | 75% af síðasta skammti | 75% af síðasta skammti  |
| Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4 | 75% af síðasta skammti | 75% af síðasta skammti |
| Slímbólga af stigi 3 eða 4 | 50% af síðasta skammti | 100% af síðasta skammti |
| a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) b Taugaskemmdir útilokaðar |

Ef sjúklingur fær taugaskemmdir er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed Pfizer og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eituráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

|  |
| --- |
| **Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Pfizer (eitt sér eða með öðru lyfi) og****cisplatin – Eituráhrif á taugar** |
| **CTC a Stig** | **Skammtur af Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Skammtur fyrir cisplatin** **(mg/m2)** |
| 0 – 1 | 100 % af síðasta skammti | 100 % af síðasta skammti |
| 2 | 100 % af síðasta skammti | 50 % af síðasta skammti |
| a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) |

Hætta skal meðferð með Pemetrexed Pfizer ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður taugarskemmda af stigi 3 eða 4.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Aldraðir*

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

*Börn*

Meðferð með pemetrexedi við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð á ekki við hjá börnum.

*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunar aðferð sem mælir gaukulsíunarhraða).

Pemetrexed er aðallega útskilið óbreytt um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun ≥ 45 ml/mín. umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexeds hjá þeim (sjá kafla 4.4).

*Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbílírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi svo sem bílírúbín > 1,5 sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða amínótransferasi > 3,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða > 5,0 sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur) ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

Pemetrexed Pfizer er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Pfizer á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf Pemetrexed Pfizer og leiðbeiningar um þynningu á Pemetrexed Pfizer fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs sem kemur fram í daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1.500 frumur/mm3 og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm3. Skammtaminnkanir í síðari meðferðarlotum skulu vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá minnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella af stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd eins og daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4 þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B12 var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi að taka fólínsýru og vítamín B12 sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðarina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barkstera. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá húð (sjá kafla 4.2).

Takmarkaður fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. hefur verið rannsakaður. Þess vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun < 45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eins og íbúprófens og acetýlsalisýlsýru (> 1,3 g á dag) í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal rjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnavandamála, þar með talið vökvaskortur eða háþrýstingur, eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepi í nýrnapíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvað varðar brátt drep í nýrnapíplum, skerta nýrnastarfsemi og teikn og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást engin munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarlegur vökvaskortur hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatini. Þess vegna skulu sjúklingar fá næg ógleðistillandi lyf og viðeigandi vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaæðum, venjulega þegar það var gefið með öðru frumudrepandi lyfi. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti í hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun með lifandi veikluðu bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (radiation recall) hjá sjúklingum, nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð.

Hjálparefni

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum sem jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála­stofnunarinnar (WHO).

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum sem jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála­stofnunarinnar (WHO).

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapípluseytingu en minna með gaukulsíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu skal nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf pemetrexeds með hemlum á virkni anjónaferjunnar OAT3 (organic anion transporter 3) (t.d. probenesíð, penicillin, prótonpumpuhemlum (PPIs)) hægir á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexedi.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af

acetýlsalisýlsýru (≥ 1,3 g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexedi.

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID (t.d. íbúprófen) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst í 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4). Ef samhliða gjöf NSAID-lyfja er nauðsynleg skal hafa náið eftirlit með sjúklingum hvað varðar eituráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumueyðandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Ef ákveðið er að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á INR (International Normalised Ratio) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: *Bóluefni gegn gulusótt*: hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun sem ekki er mælt með: *Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, sem má ekki nota samhliða)*: hætta er á útbreiddum, hugsanlega banvænum sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu, en eins og önnur krabbameinslyf er pemetrexed talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beinergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eituráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eituráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexedi, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar: ≥1/10; algengar: ≥ 1/100 til < 1/10; sjaldgæfar: ≥ 1/1.000 til < 1/100; mjög sjaldgæfar: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000; koma örsjaldan fyrir: < 1/10.000 og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed og cisplatín vs gemcitabín og cisplatín, JMCH (pemetrexed og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi**

| **Líffæra­flokkur (MedDRA)** | **Mjög algengar** | **Algengar** | **Sjaldgæfar** | **Mjög sjaldgæfar** | **Koma örsjaldan fyrir** | **Tíðni ekki þekkt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra  | SýkingaHálsbólga | Sýklasóttb |  |  | Bólga í húð eða undirhúð |  |
| Blóð og eitlar | Daufkyrninga­fæðHvítfrumna­fæðLækkað gildi blóðrauða | Daufkyrninga­fæð með hitaMinnkaður fjöldi blóðflagna | Blóðfrumna­fæð | Blóðlýsublóð­leysi af völdum sjálfsofnæmis |  |  |
| Ónæmiskerfi  |  | Ofnæmi |  | Bráðaofnæmislost |  |  |
| Efnaskipti og næring  |  | Vessaþurrð |  |  |  |  |
| Taugakerfi  |  | BragðtruflanirÚtlægur hreyfitauga­kvilliÚtlægur skyn­taugakvilliSundl | HeilaslagBlóðþurrðar­slagInnankúpu­blæðing |  |  |  |
| Augu |  | TárubólgaAugnþurrkurAukin táramyndunGlæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca)Bjúgur á augnlokumYfirborðskvilli í auga (ocular surface disease) |  |  |  |  |
| Hjarta |  | HjartabilunHjartsláttar-truflanir | HjartaöngDrep í hjartavöðvaKransæða­sjúkdómurOfanslegla­sláttartruflanir |  |  |  |
| Æðar |  |  | Blóðþurrð í útlægum vefjumc |  |  |  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti  |  |  | Lungnasega­rekMillivefs­lungnabólgab,d |  |  |  |
| Meltingarfæri  | MunnbólgaLystarleysiUppköstNiðurgangurÓgleði | Meltingar­truflanirHægðatregðaKviðverkur | Blæðing frá endaþarmiBlæðing frá meltingarvegiRof á meltingarvegiVélindabólgaRistilbólgae |  |  |  |
| Lifur og gall  |   | Hækkað gildi alanín amínó­transferasaHækkað gildi aspartat amínó­transferasa |  | Lifrarbólga |  |  |
| Húð og undirhúð  | ÚtbrotHúðflögnun | OflitunKláðiRegnboga­roðasóttHárlosOfsakláði |  | Roðaþot | Stevens-Johnson heilkennibHúðþekjudrepslosbBlöðrusóttarlíki (pemphi­goid)Húðbólga með blöðrumÁunnið blöðruhúð­þekjulos (acquired epidermo­lysis bullosa)Roðaþots­bjúgurf Sýndarhúð­beðsbólgaHúðbólgaExemKlæindi (prurigo) |  |
| Nýru og þvagfæri  | Minnkuð úthreinsun kreatínínsHækkað gildi kreatíníns í blóðie | NýrnabilunMinnkaður gaukulsíunar­hraði |  |  |  | Flóðmiga (nephro­genic diabetes insipidus)Drep í nýrna­píplum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað  | Þreyta | HitiVerkurBjúgurBrjóstverkurSlímhúðar­bólga |  |  |  |  |
| Rannsóknaniðurstöður  |  | Hækkað gildi gamma-glútamýl­transferasa |  |  |  |  |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar  |  |  | Geislunar­bólga í vélindaGeislunar­lungnabólga | Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall pheno-menon) |  |  |

a með eða án daufkyrningafæðar

b banvænt í sumum tilvikum

c leiðir stundum til dreps í útlimum

d með skerðingu á öndunargetu

e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Tilkynnt einkenni ofskömmtunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöltaugakvilli og útbrot. Við ofskömmtun er hægt að búast við meðal annars beinmergsbælingu sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímbólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmtun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíumfólínats / fólínsýru þegar ofskömmtun pemetrexeds er meðhöndluð.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlishemjandi lyf, fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólatháða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamið ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólatháð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólat bera og fólat bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexedi umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folylpolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamati er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri lyfjaverkunar í illkynja frumum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínísk verkun

*Miðþekjuæxli*

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatini samanborið við cisplatin eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíníska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatini, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatin eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B12 til að minnka eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var

slembiraðað á meðferðararm sem fékk rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B12‑vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

**Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatini vs. cisplatins í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar** | **Sjúklingar sem fá fulla viðbótarmeðferð** |
| **Verkunarbreyta** | **Pemetrexed/** **Cisplatin****(N = 226)** | **Cisplatin****(N = 222)** | **Pemetrexed/** **Cisplatin****(N = 168)** | **Cisplatin****(N = 163)** |
| Miðgildi-heildarlifun (mánuðir) | 12,1 | 9,3 | 13,3 | 10,0 |
| (95 % CI) | (10,0 - 14,4) | (7,8 - 10,7) | (11,4 - 14,9) | (8,4 - 11,9) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,020 | 0,051 |
| Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) | 5,7 | 3,9 | 6,1 | 3,9 |
| (95 % CI) | (4,9 - 6,5) | (2,8 - 4,4) | (5,3 - 7,0) | (2,8 - 4,5) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,001 | 0,008 |
| Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) | 4,5 | 2,7 | 4,7 | 2,7 |
| (95 % CI) | (3,9 - 4,9) | (2,1 - 2,9) | (4,3 - 5,6) | (2,2 - 3,1) |
| Log Rank *p*-gildia\* | 0,001 | 0,001 |
| Heildar svörunartíðnib\*\* | 41,3 % | 16,7 % | 45,5 % | 19,6 % |
| (95 % CI) | (34,8 - 48,1) | (12,0 - 22,2) | (37,8 - 53,4) | (13,8 - 26,6) |
| Fisher’s exact *p*-gildia\* | < 0,001 | < 0,001 |
| Skammstafanir:CI = confidence interval = öryggismörk a\* p-gildi vísar í samanburð milli arma. b\*\* Í pemetrexed/cisplatin arminum, slembiröðuðum og meðhöndluðum (N = 225) og full viðbótarmeðferð (N = 167) |

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnauð) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatini eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemisprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplain arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunararmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed, í skammtinum 500 mg/m2, var rannsakað sem eins lyfs meðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

*NSCLC, sem annað meðferðarúrræði*

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxeli (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) n = 288). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagað áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxeli í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagað áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annarri slembiraðaðri, fasa 3 samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar) pemetrexeds er svipuð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með docetaxel (N = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið docetaxel meðferð (N=540).

**Tafla 6. Verkun pemetrexeds á NSCLC samanborið við docetaxel – þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Lifun (mánuðir)** * Miðgildi (m)
* 95 % CI fyrir meðalgildi
* HR
* 95 % CI fyrir HR
* Non-inferiority *p*-gildi (HR)
 | (N = 283)8,3(7,0 - 9,4) | (N = 288)7,9(6,3 - 9,2) |
| 0,99(0,82 - 1,20)0,226 |
| **Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)*** Miðgildi
* HR (95 % CI)
 | (N = 283)2,9 | (N = 288)2,9 |
| 0,97 (0,82 – 1,16) |
| **Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)*** Miðgildi
* HR (95 % CI)
 | (N = 283)2,3 | (N = 288)2,1 |
| 0,84 (0,71 -0,997) |
| **Svörun** (n: hæf til svörunar)* Svörunartíðni (%) (95 % CI)
* Stöðugur sjúkdómur (%)
 | (N = 264)9,1 (5,9 - 13,2)45,8 | (N = 274)8,8 (5,7 - 12,8)46,4 |
| Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; N = heildarfjöldi sjúklinga |

*NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði*

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, fasa 3 rannsókn með pemetrexedi og cisplatini samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndu klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagað áhættuhlutfall 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmisgreiningar á aðalendapunktunum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatins sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemicitabins og cisplatins.

Lifun án versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagað áhættuhlutfall 1,04; 95% CI = 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6 % (95% CI = 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2 % (95% CI = 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1.725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

**Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatins vs. gemcitabins + cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar | **Miðgildi heildarlifunar í mánuðum****(95% CI)** | **Aðlagað****áhættuhlutfall (HR)****(95% CI)** | **Yfirburðir****(superi-ority)****p-gildi** |
| **Pemetrexed + Cisplatin** | **Gemcitabine + Cisplatin** |
| ITTmeðferðarhópur(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 |
| Kirtlakrabbamein(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 |
| Stórar frumur(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 |
| Annað(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 |
| Flöguþekju-krabbamein(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 |
| Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = þýði skv. meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga |
| a Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (*p*< 0,001) |

 **Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlifun sem metin er út frá vefjafræði**



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexeds og cisplatins innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatini þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9 %, p<0,001), færri gjafir rauðkornaþykknis (16,1 % samanborið við 27,3 %, p < 0,001) og færri gjafir af blóðflögum (1,8 % samanborið við 4,5 %, p = 0,002). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoiteini/darpopietini (10,4 % samanborið við 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1 %, p = 0,004) og járni (4,3 % samanborið við 7,0 %, p = 0,021).

*NSCLC, viðhaldsmeðferð*

*JMEN*

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 441) við lyfleysu og BSC (N = 222) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihélt cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4 %) luku ≥10 meðferðarlotum af pemetrexed meðferð.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N = 581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir, í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án sjúkdóms versnunar. Miðgildi heildarlifunar (overall survival, OS) hópsins (N = 663) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95 % CI = 0,65-0,95; p = 0,01192).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (N = 430 hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versnunar 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47 (95 % CI = 0,37-0,60, p = 0,00001). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins (n = 481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,70 (95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbameinsvefjagerð bentu ekki til ávinnings af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

**JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð**



*PARAMOUNT*

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N = 359) við lyfleysu auk BSC (N = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjugerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfja­meðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexedi eða lyfleysu. 44,9 % slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexedi auk cisplatins fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og lyfleysu. Slembiröðuðum sjúklingum var gefin viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1 %) sjúklingar ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemetrexedi samtals.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist og sýndi fram á tölfræðilega marktækt bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N = 472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexed hópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Skoðun óháðra aðila staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexedi auk cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt betri en lyfleysa fyrir heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir borið saman við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Á þeim tíma þegar endanlegt mat á lifun var gert voru 28,7 % sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed borið saman við 21,7 % úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raunáhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG PS, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á OS og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) í hópnum. Lifunartíðni á 1 og 2 ári hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% fyrir OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,78; 95 % CI = 0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi**

**flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)**



Öryggissnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT

rannsóknunum.

**5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf pemetrexeds sem gefið er eitt og sér hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmtunum frá 0,2 til 838 mg/m2 gefið sem innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmál 9 l/m2 við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81 % próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi þar sem 70% til 90% af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter).

Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs í plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

Samhliða gjöf cisplatins hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og inndæling B12 vítamíns í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Gjöf pemetrexeds hjá ungafullum músum olli fækkun á lifandi fóstrum, minni fósturþyngd,

ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum sem fengu inndælingu í bláæð (bolus) í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

Í *in vitro* litningafrávikaprófum olli pemetrexed hvorki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né í Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenglandi (clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

**6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar**

**6.1 Hjálparefni**

Mónótíóglýseról

Natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á

samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

Órofið hettuglas

2 ár.

Þynnt lausn

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennslislausnar í 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

Frá sjónarhorni örverufræðinnar skal nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir þynningu lyfsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Glært hettuglas úr gleri af gerð I húðað að innan með silíkontvíoxíði og með tappa úr brómóbútýlgúmmíi og álinnsigli með flettiloki úr plasti. Hettuglösin geta verið varin með ONCO-TAIN fóðringu.

Eitt hettuglas inniheldur 4 ml, 20 ml eða 40 ml af þykkninu.

Pakkningastærðir

1 x 4 ml hettuglas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml hettuglas (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml hettuglas (1.000 mg/40 ml)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

1. Þynning pemetrexeds fyrir innrennsli í bláæð þarf að fara fram við smitgátaraðstæður.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Pfizer hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.

3. Viðeigandi magn af pemetrexed þykkni verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóriði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.

5. Skoða þarf lausnir til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en þau eru gefin. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.

6. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausna. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemst í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKASLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. ágúst 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

[https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu) og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

# A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

# B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

# C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

**• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

# D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

**• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

• Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

• Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

# A. ÁLETRANIR

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja fyrir 100 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Til notkunar í bláæð

Bandið og þynnið fyrir notkun.

Einungis einnota

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

Frumuskemmandi

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/15/1057/001

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA****Merking á hettuglas fyrir 100 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

Til notkunar í bláæð

|  |
| --- |
| **2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF** |

Blandið og þynnið fyrir notkun

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA** |

100 mg

**6. ANNAÐ**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja fyrir 500 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Til notkunar í bláæð

Blandið og þynnið fyrir notkun.

Einungis einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

Frumuskemmandi

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/15/1057/002

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA****Merking á hettuglas fyrir 500 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

Til notkunar í bláæð

|  |
| --- |
| **2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF** |

Blandið og þynnið fyrir notkun.

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA** |

500 mg

**6. ANNAÐ**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja fyrir 1.000 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Til notkunar í bláæð

Blandið og þynnið fyrir notkun.

Einungis einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

Frumuskemmandi

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

Fargið ónotuðum lyfjaleifum á viðeigandi hátt.

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/15/1057/003

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA****Merking á hettuglas fyrir 1.000 mg** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

Til inndælingar í bláæð

|  |
| --- |
| **2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF** |

Blandið og þynnið fyrir notkun

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA** |

1.000 mg

**6. ANNAÐ**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****Ytri askja** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Pemetrexed Pfizer 25 mg innrennslisþykkni, lausn.

pemetrexed

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Einn ml pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 4 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 20 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 40 ml inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1.000 mg/40 ml

1 hettuglas

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Til notkunar í bláæð. Þynnið fyrir notkun.

Einungis einnota

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

Frumuskemmandi

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml hettuglas

EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml hettuglas

EU/1/15/1057/006 1.000 mg/40 ml hettuglas

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA****Merking á hettuglas** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Pemetrexed Pfizer 25 mg sæft þykkni

pemetrexed

i.v.

|  |
| --- |
| **2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF** |

Þynnið fyrir notkun

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA** |

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1.000 mg/40 ml

**6. ANNAÐ**

# B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**.

**Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**.

**Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**.

Pemetrexed

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.

- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Pemetrexed Pfizer og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Pfizer

3. Hvernig nota á Pemetrexed Pfizer

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Pfizer

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Pemetrexed Pfizer og við hverju það er notað**

Pemetrexed Pfizer er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Pfizer, er gefið ásamt cisplatini sem er annað krabbameinslyf, sjúklingum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og eru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem er ákveðin

tegund krabbameins í himnunni sem umlykur lungun.

Pemetrexed Pfizer er einnig gefið samhliða cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

Þú mátt fá Pemetrexed Pfizer ef þú er með langt gengið lungnakrabbamein ef sjúkdómurinn hefur svarað meðferð eða haldist óbreyttur eftir upphaflega krabbameinslyfjameðferð.

Pemetrexed Pfizer er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir upphafs krabbameinslyfjameðferð.

**2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Pfizer**

**Ekki má nota Pemetrexed Pfizer**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í

kafla 6).

- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Pfizer stendur.

- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi á sjúkrahúsi áður en Pemetrexed Pfizer er notað.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm talaðu við lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Pfizer.

Fyrir hvert innrennsli verður tekið blóðsýni til að meta hvort þú hafir nægjanlega nýrna- og lifrarstarfsemi og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá Pemetrexed Pfizer. Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun læknirinn sjá til þess að þú fáir nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatins til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar þegar Pemetrexed Pfizer er notað.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur haft slæmar afleiðingar þegar Pemetrexed Pfizer er notað.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.

Ef þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi gæti læknirinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann

gefur þér Pemetrexed Pfizer.

**Börn og unglingar**

Ekki á að nota þetta lyf handa börnum eða unglingum, þar sem engin reynsla er af notkun þess handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

**Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Pfizer**

Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgueyðandi lyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og íbúprófen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem pemetrexed er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækninn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

Látið lækninn vita ef þú notar lyf sem kallast prótonpumpuhemlar (ómeprazól, esómeprazól, lansóprazól, pantóprazól eða rabeprazól) sem eru notuð til að meðhöndla brjóstsviða og bakflæði.

Látið lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

**Meðganga**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu lækninum frá því**. Forðast skal notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

**Brjóstagjöf**

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur.

**Frjósemi**

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá pemetrexed og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pemetrexedi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú óskar eftir að geta barn meðan á meðferð stendur eða í 3 mánuði eftir meðferð skalt þú leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi. Permetrexed Pfizer getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækninn til að leita ráða varðandi

sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

**Akstur og notkun véla**

Pemetrexed Pfizer getur valdið þreytu. Farið varlega þegar bíl er ekið eða tækjum stjórnað.

**Pemetrexed Pfizer inniheldur natríum**

*Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

*Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

*Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

**3. Hvernig nota á Pemetrexed Pfizer**

Pemetrexed Pfizer skammturinn er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkama þíns. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkama þíns. Læknirinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Þessi skammtur getur verið aðlagaður eða meðferð seinkað háð blóðhag og almennu líkamsástandi. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar Pemetrexed Pfizer stofninn með natríumklórið 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá Pemetrexed Pfizer sem innrennsli í bláæð. Innrennslið varir í um 10 mínútur.

Þegar Pemetrexed Pfizer er notað ásamt cisplatini:

Læknir eða lyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft, byggt á hæð og þyngd þinni. Cisplatin er einnig gefið sem innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli Pemetrexed Pfizer hefur klárast. Innrennsli cisplatins varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir steratöflum (jafngildir 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag) sem þú þarft að taka daginn fyrir, sama dag og daginn eftir Pemetrexed Pfizer meðferð. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðútbrota sem þú getur fundið fyrir meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur.

Vítamín: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir fólínsýru til inntöku (vítamín) eða fjölvítamíni sem inniheldur fólínsýru (350 – 1.000 míkrógrömm) sem þú þarft að taka einu sinni á dag meðan þú notar Pemetrexed Pfizer. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af Pemetrexed Pfizer. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af Pemetrexed Pfizer. Þú munt einnig fá vítamín B12 sprautu (1.000 míkrógrömm) vikunni fyrir Pemetrexed Pfizer gjöf og síðan aftur á um það bil 9 vikna fresti (samsvarar 3 lotum af Pemetrexed Pfizer meðferð). Vítamín B12 og fólínsýra eru til þess að draga úr hugsanlegum eituráhrifum krabbameinsmeðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á enn frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú verður að hafa samband við lækninn þinn samstundis ef þú verður var við eftirfarandi:

* Hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38 °C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um

sýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).

Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.

* Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
* Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munni (mjög algengt).
* Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða

hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækninn ef þú færð mikil útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju).

* Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður

föl(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).

* Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða

bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er

algengt).

* Ef þú upplifir skyndilega andnauð, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi

(sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðtappa í lungnaæðum).

Aukaverkanir pemetrexeds gætu verið:

*Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

Sýking

Hálsbólga

Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna

Lágt gildi hemóglóbíns

Sársauki, roði, bólga eða sár í munni

Lystarleysi

Uppköst

Niðurgangur

Ógleði

Útbrot

Húðflögnun

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi

Þreyta

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

Blóðsýking

Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi blóðflagna

Ofnæmisviðbrögð

Vökvaskortur

Breytingar á bragðskyni

Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum

Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi

Svimi

Bólga eða þroti í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augnþurrkur

Táraseyting (rök augu)

Þurrkur í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framan við lithimnu og ljósop augans)

Þroti í augnlokum

Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk

Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)

Óreglulegur hjartsláttur

Meltingartruflanir

Hægðatregða

Kviðverkir

Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni

Aukið litarefni í húð

Kláði í húð

Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni

Hárlos

Ofsakláði

Nýrnabilun

Skert nýrnastarfsemi

Hiti

Verkur

Umfram vökvi í vefjum, sem veldur þrota

Brjóstverkur

Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

Fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna

Heilaslag

Heilablóðfall af völdum stíflu í slagæð til heilans

Blæðing innan höfuðkúpu

Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)

Hjartaáfall

Þrenging eða stífla í kransæðum

Hraðari hjartsláttur

Skert blóðflæði til útlima

Stífla í lungnaslagæð

Bólga og örvefsmyndun í brjósthimnu ásamt öndunarerfiðleikum

Fersk blæðing frá endaþarmi

Blæðing í meltingarvegi

Rof á þörmum

Bólga í slímhúð í vélinda

Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaþarmi (hefur aðeins sést þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni)

Bólga, bjúgur, roðaþot og fleiðrun á slímhúð í vélinda vegna geislameðferðar

Bólga í lungum vegna geislameðferðar

*Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)*

Eyðing rauðra blóðkorna

Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

Bólga í lifur

Roði í húð

Útbrot á húðsvæðum sem hafa verið geisluð

*Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)*

Sýkingar í húð og mjúkvefjum

Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)

Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)

Sjálfsofnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blöðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið

Bólga í húð sem einkennist af vökvafylltum blöðrum

Sprungur, blöðrur, fleiðrun og örmyndun í húð

Roði, verkur og þroti, einkum á fótleggjum

Bólga í húð og fitulagi undir húð (sýndarhúðbeðsbólga)

Bólga í húð (húðbólga)

Bólga, kláði, roði, sprungur og hrjúfleiki koma fram í húðinni

Flekkir með miklum kláða

*Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*

Tegund sykursýki sem stafar af kvilla í nýrum

Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapíplur

Þú gætir fengið einhver þessara einkenna og/eða kvilla. Þú verður að segja lækninum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir þessar aukaverkanir.

Talaðu við lækninn þinn ef þú hefur áhyggjur vegna einhverra aukaverkana.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Pemetrexed Pfizer**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar lausnir og innrennslisstofnar, lausnir: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram efna- og

eðlisfræðilegan stöðugleika blöndu og innrennslisstofns, lausnar í geymslu í 24 klukkustundir í kæli (2 °C til 8 °C) þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

Blönduð lausn er tær og getur verið litarlaus til annaðhvort ljósgul eða grængul án þess að það hafi neikvæð áhrif á gæði lyfsins. Kanna þarf hvort agnir séu í lausnum til inndælingar eða hvort þær hafi aflitast fyrir notkun þeirra. Ef agnir sjást skal ekki nota lausnina.

Lyfið er einnota. Farga verður öllum ónotuðum lausnum á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Pemetrexed Pfizer inniheldur**

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed Pfizer 500 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg stofn til inndælingar, lausn: Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun samkvæmt leiðbeiningum, inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexedi. Heilbrigðisstarfsfólk annast frekari þynningu sem er nauðsynleg fyrir gjöf.

Önnur innihaldsefni eru mannitól (E421), saltsýra (til stillingar á sýrustigi) og natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi). Sjá kafla 2 „Pemetrexed Pfizer inniheldur natríum“.

**Lýsing á útliti Pemetrexed Pfizer og pakkningastærðir**

Pemetrexed Pfizer er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi úr gleri. Það er hvítt til annaðhvort ljósgult eða græn gult frostþurrkað duft.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas með 100 mg, 500 mg eða 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**Pfizer, spol. s r.o.Tel: +420-283-004-111 | **HU**Pfizer Kft.Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**Pfizer ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

**Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun**

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds fyrir innrennsli í bláæð þarf að fara fram við smitgátaraðstæður.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Pfizer hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna. Þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða græn-gul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf**.

1. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
2. Pemetrexed innrennslislausnir sem eru útbúnar eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
3. Skoða þarf lausnir til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en þær eru gefnar. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
4. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:** Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed lausn kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed lausn kemst í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Pemetrexed Pfizer 25 mg/ þykkni fyrir innrennslislyf, lausn**

pemetrexed

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.

- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Pemetrexed Pfizer og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Pfizer

3. Hvernig nota á Pemetrexed Pfizer

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Pfizer

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Pemetrexed Pfizer og við hverju það er notað**

Pemetrexed Pfizer er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Pfizer, er gefið ásamt cisplatini sem er annað krabbameinslyf, sjúklingum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og eru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem er ákveðin

tegund krabbameins í himnunni sem umlykur lungun.

Pemetrexed Pfizer er einnig gefið samhliða cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

Þú mátt fá Pemetrexed Pfizer ef þú er með langt gengið lungnakrabbamein ef sjúkdómurinn hefur svarað meðferð eða haldist óbreyttur eftir upphaflega krabbameinslyfjameðferð.

Pemetrexed Pfizer er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir upphafs krabbameinslyfjameðferð.

**2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Pfizer**

**Ekki má nota Pemetrexed Pfizer**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í

kafla 6).

- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Pfizer stendur.

- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi á sjúkrahúsi áður en Pemetrexed Pfizer er notað.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm talaðu við lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Pfizer.

Fyrir hvert innrennsli verður tekið blóðsýni til að meta hvort þú hafir nægjanlega nýrna- og lifrarstarfsemi og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá Pemetrexed Pfizer. Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun læknirinn sjá til þess að þú fáir nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatins til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar þegar Pemetrexed Pfizer er notað.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur haft slæmar afleiðingar þegar Pemetrexed Pfizer er notað.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.

Ef þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi gæti læknirinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann

gefur þér Pemetrexed Pfizer.

**Börn og unglingar**

Ekki á að nota þetta lyf handa börnum eða unglingum, þar sem engin reynsla er af notkun þess handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

**Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Pfizer**

Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgueyðandi lyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og íbúprófen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem pemetrexed er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækninn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

Látið lækninn vita ef þú notar lyf sem kallast prótonpumpuhemlar (ómeprazól, esómeprazól, lansóprazól, pantóprazól eða rabeprazól) sem eru notuð til að meðhöndla brjóstsviða og bakflæði.

Látið lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

**Meðganga**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu lækninum frá því**. Forðast skal notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun pemetrexeds meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

**Brjóstagjöf**

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur.

**Frjósemi**

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá pemetrexed og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pemetrexedi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú óskar eftir að geta barn meðan á meðferð stendur eða í 3 mánuði eftir meðferð skalt þú leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi. Permetrexed Pfizer getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækninn til að leita ráða varðandi

sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

**Akstur og notkun véla**

Pemetrexed Pfizer getur valdið þreytu. Farið varlega þegar bíl er ekið eða tækjum stjórnað.

**Pemetrexed Pfizer inniheldur natríum**

Eitt 4 ml hettuglas inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Eitt 20 ml hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

Eitt 40 ml hettuglas inniheldur u.þ.b. 108 mg natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 5,4% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

**3. Hvernig nota á Pemetrexed Pfizer**

Pemetrexed Pfizer skammturinn er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkama þíns. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkama þíns. Læknirinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Þessi skammtur getur verið aðlagaður eða meðferð seinkað háð blóðhag og almennu líkamsástandi. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar Pemetrexed Pfizer þykkninu með natríumklórið 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá Pemetrexed Pfizer sem innrennsli í bláæð. Innrennslið varir í um 10 mínútur.

Þegar Pemetrexed Pfizer er notað ásamt cisplatini:

Læknir eða lyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft, byggt á hæð og þyngd þinni. Cisplatin er einnig gefið sem innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli Pemetrexed Pfizer hefur klárast. Innrennsli cisplatins varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir steratöflum (jafngildir 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag) sem þú þarft að taka daginn fyrir, sama dag og daginn eftir Pemetrexed Pfizer meðferð. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðútbrota sem þú getur fundið fyrir meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur.

Vítamín: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir fólínsýru til inntöku (vítamín) eða fjölvítamíni sem inniheldur fólínsýru (350 – 1.000 míkrógrömm) sem þú þarft að taka einu sinni á dag meðan þú notar Pemetrexed Pfizer. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af Pemetrexed Pfizer. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af Pemetrexed Pfizer. Þú munt einnig fá vítamín B12 sprautu (1.000 míkrógrömm) vikunni fyrir Pemetrexed Pfizer gjöf og síðan aftur á um það bil 9 vikna fresti (samsvarar 3 lotum af Pemetrexed Pfizer meðferð). Vítamín B12 og fólínsýra eru til þess að draga úr hugsanlegum eituráhrifum krabbameinsmeðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á enn frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú verður að hafa samband við lækninn þinn samstundis ef þú verður var við eftirfarandi:

* Hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38 °C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um

sýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).

Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.

* Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
* Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munni (mjög algengt).
* Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða

hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækninn ef þú færð mikil útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða drep í húðþekju).

* Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður

föl(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).

* Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða

bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er

algengt).

* Ef þú upplifir skyndilega andnauð, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi

(sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðtappa í lungnaæðum).

Aukaverkanir pemetrexeds gætu verið:

*Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

Sýking

Hálsbólga

Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna

Lágt gildi hemóglóbíns

Sársauki, roði, bólga eða sár í munni

Lystarleysi

Uppköst

Niðurgangur

Ógleði

Útbrot

Húðflögnun

Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi

Þreyta

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

Blóðsýking

Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)

Lítill fjöldi blóðflagna

Ofnæmisviðbrögð

Vökvaskortur

Breytingar á bragðskyni

Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum

Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi

Svimi

Bólga eða þroti í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augnþurrkur

Táraseyting (rök augu)

Þurrkur í táru (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra laginu framan við lithimnu og ljósop augans)

Þroti í augnlokum

Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk

Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)

Óreglulegur hjartsláttur

Meltingartruflanir

Hægðatregða

Kviðverkir

Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni

Aukið litarefni í húð

Kláði í húð

Útbrot sem líkjast skotskífum á húðinni

Hárlos

Ofsakláði

Nýrnabilun

Skert nýrnastarfsemi

Hiti

Verkur

Umfram vökvi í vefjum, sem veldur þrota

Brjóstverkur

Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

Fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna

Heilaslag

Heilablóðfall af völdum stíflu í slagæð til heilans

Blæðing innan höfuðkúpu

Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)

Hjartaáfall

Þrenging eða stífla í kransæðum

Hraðari hjartsláttur

Skert blóðflæði til útlima

Stífla í lungnaslagæð

Bólga og örvefsmyndun í brjósthimnu ásamt öndunarerfiðleikum

Fersk blæðing frá endaþarmi

Blæðing í meltingarvegi

Rof á þörmum

Bólga í slímhúð í vélinda

Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaþarmi (hefur aðeins sést þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni)

Bólga, bjúgur, roðaþot og fleiðrun á slímhúð í vélinda vegna geislameðferðar

Bólga í lungum vegna geislameðferðar

*Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)*

Eyðing rauðra blóðkorna

Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

Bólga í lifur

Roði í húð

Útbrot á húðsvæðum sem hafa verið geisluð

*Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)*

Sýkingar í húð og mjúkvefjum

Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)

Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)

Sjálfsofnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blöðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið

Bólga í húð sem einkennist af vökvafylltum blöðrum

Sprungur, blöðrur, fleiðrun og örmyndun í húð

Roði, verkur og þroti, einkum á fótleggjum

Bólga í húð og fitulagi undir húð (sýndarhúðbeðsbólga)

Bólga í húð (húðbólga)

Bólga, kláði, roði, sprungur og hrjúfleiki koma fram í húðinni

Flekkir með miklum kláða

*Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*

Tegund sykursýki sem stafar af kvilla í nýrum

Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapíplur

Þú gætir fengið einhver þessara einkenna og/eða kvilla. Þú verður að segja lækninum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir þessar aukaverkanir.

Talaðu við lækninn þinn ef þú hefur áhyggjur vegna einhverra aukaverkana.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Pemetrexed Pfizer**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Innrennslislausn: Sýnt var fram efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar í notkun í 24 klst. við 2 °C til 8 °C. Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota lyfið samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C

Kanna þarf hvort agnir séu í lyfjum til inndælingar eða hvort þau hafi aflitast fyrir notkun þeirra. Ef agnir sjást skal ekki nota lyfið.

Lyfið er einnota. Farga verður öllum ónotuðum lausnum á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Pemetrexed Pfizer inniheldur**

Virka innihaldsefnið er pemetrexed. Einn ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi. Heilbrigðisstarfsmaður þarf að þynna lyfið frekar áður en það er gefið.

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 100 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 500 mg af pemetrexedi.

Eitt hettuglas með 40 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum sem jafngildir 1.000 mg af pemetrexedi.

Önnur innihaldsefni eru mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi) og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Pemetrexed Pfizer inniheldur natríum“.

**Lýsing á útliti Pemetrexed Pfizer og pakkningastærðir**

Pemetrexed Pfizer innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tært, litlaus til ljósgul eða grængul lausn nánast laus við sýnilegar agnir í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml eða 1.000 mg/40 ml af

pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **LU**Pfizer SA/NVTél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**Pfizer, spol. s r.o.Tel: +420-283-004-111 | **HU**Pfizer Kft.Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**Pfizer ApSTlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**Drugsales Ltd Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE** PFIZER PHARMA GmbH Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **NL**Pfizer bvTel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **NO**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**PfizerTél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **RO**Pfizer România S.R.L.Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0) 1304 616161 | **SI**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **SK**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**Pfizer S.r.l. Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ.: +357 22817690 | **SE**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel.: + 371 670 35 775 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

**Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun**

1. Þynning pemetraxeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslis í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Pfizer hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Viðeigandi magn af pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklórið 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
5. Skoða þarf stungu-/innrennslislyf með tilliti til agna og lits áður en þau eru gefin. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

**Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:** Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed lausn kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed lausn kemst í snertingu við slímhúð skal skola vel með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.