

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

Eitt hettuglas með 34 ml af innrennslisþykkni inniheldur pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat sem jafngildir 850 mg af pemetrexedi.

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

Hjálpæfni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 8,4 mg (0,4 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálpæfni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus eða fölgul lausn.

pH gildi er á bilinu 7,0 – 8,5

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed Accord samhliða cisplatíni er gefið til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

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

Pemetrexed Accord samhliða cisplatíni er gefið sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord er gefið eitt sér sem viðhaldsmeðferð til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð þegar sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Pemetrexed Accord gefið samhliða cisplatíni

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord 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 cisplatíns er 75 mg/m² BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatíns (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín).

Pemetrexed Accord gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord 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 vítamínuppbot (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) 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 míkrogrömm) 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 ætti að gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1500 frumur/mm³ ($1,5 \times 10^9/l$) og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³ ($100 \times 10^9/l$).

Kreatínínhreinun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (ASAT eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALAT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, ASAT og ALAT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásætlanlegt ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna ættu að 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 Accord er notað eitt sér eða samhliða cisplatíni.

TAFLA 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500 /mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á ≥ CTC 2. stigs blæðingu.

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

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Accord (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	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
Slímubólga 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 Taugaeiturvirkni útilokuð

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

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Accord (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 ætti meðferð með Pemetrexed Accord 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 taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum prófunum, samanborið við rannsóknir, 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 Pemetrexed Accord við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð á ekki við hjá börnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð cockcroft og gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauksúunarhraða)

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 lifrarástarfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eða heildarbílúrúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi svo sem bílúrúbín $> 1,5$ 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 Accord er til notkunar í bláæð. Það á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varðandi varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en Pemetrexed Accord er meðhöndlað eða gefið, sjá kafla 6.6.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu Pemetrexed Accord fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

Brjósttagjöf (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 blóðfrumnafeð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast ætti með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki ætti að gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að 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 heildarminnkun 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 B₁₂ vítamín var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi að taka fólínsýru og B₁₂ vítamín sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. 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 miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eins og íbúprófens og acetylsalisýlsýru (> 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 miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal gera hlé á 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 nýrnvandamála, þar með talið vessaþurrð eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnaþíplum 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 hvaða varðar brátt drep í nýrnaþíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hefur ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást enginn 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.

Alvarleg vessaþurrð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatíni. Þess vegna ættu sjúklingar að fá ógleðistillandi lyf og 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 öðrum frumuskemmandi lyfjum. 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 samhlíða notkun með lifandi veikluðu bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. 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 (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

Lyfið inniheldur 304 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 15,2% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO).

Hámarks dagsskammtur af lyfinu jafngildir 45% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO).

Pemetrexed Accord er talið innihalda mikið magn af salti. Þetta skal sérstaklega hafa í huga hjá einstaklingum sem fylgja saltskertu mataræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnarpípluseytingu en minna með gauksúni. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglykosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að 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 > 1600 mg/dag) og stórir skammtar af acetylsalisýlsýru ($\geq 1,3$ 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 acetylsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

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 acetylsalisýlsýru 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 pemetrexed 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 frumuskemmandi 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 blóðstorkun 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 bóluefnasjúkdómi (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 brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. 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 pemetrexed eins og önnur krabbameinslyf er 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 meðferðin sé nauðsynleg og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjosti. Stöðva á brjóstgjöf 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

Pemetrexed Accord hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed geti valdið 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 pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beimersgbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítornafæð, 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 amínótransferasur, hárlos, þreyta, vessapurrd, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrninga-fæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna-fæð	Blóðlýsublóð-leysi af völdum sjálfsofnæmis		
Önæmiskerfi		Ofnæmi		Bráða-ofnæmislost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn-taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin tármyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar-truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða-sjúkdómur Ofanslegla-sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög alengar	Alengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðru- sóttarlíki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvaggæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	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](#).

4.9 Ofskömmtun

Tilkynnt einkenni ofskömmtunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slím bólga, 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 slím bólga 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: Æxlishefjandi lyf, fólínsýruhlíðstæður, ATC flokkur: L01BA04

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

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamíð ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólat háð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin nukleótíða. 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 pemetrexed umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folypolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamat 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 pemetrexedi hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

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 klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatin, 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 B₁₂ vítamínuppbót til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð hjá sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full uppbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatinu vs. cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full uppbótarmeðferð sjúklingar	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-gildi ^a	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni ^b (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-gildi ^a	< 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 uppbótarmeðferð (N = 167)

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

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 einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

NSCLC, sem annað meðferðarúræði

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 n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegar þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum 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, aðlagð 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, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klíniskum 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 hafa áður fengið docetaxel meðferð (n = 540).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI fyrir meðal	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI fyrir HR		(0,82 - 1,20)
▪ Non-inferiority p-gildi (HR)		0,226
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82 - 1,16)
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
Svörun (n: hæf til svörunar)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stöðugur sjúkómur (%)	45,8	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 ásamt cisplatini samanborið við gemcitabin ásamt cisplatini hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed ásamt cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) náði aðalendapunktinum og sýndi sambærilega klíniska verkun og gemcitabin ásamt cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð 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. Næmnisgreiningar á aðalendapunktum 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 pemetrexed og cisplatins séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatins. Lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed ásamt cisplatini samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin ásamt cisplatini (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95 % CI = 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6 % (95 % CI= 27,3-33,9) fyrir pemetrexed ásamt cisplatini samanborið við 28,2 % (95% CI = 25,0-31,4) fyrir gemcitabin ásamt cisplatini. Upplýsingar um lifun án versunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 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 fyrir neðan.

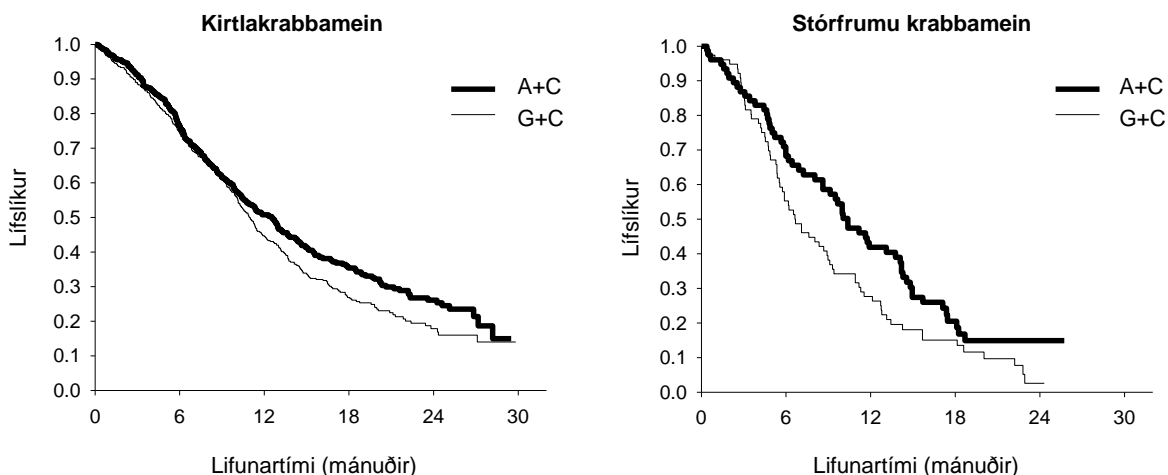
Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatin vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT meðferðarhópur (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
Flöguþekjukrabbamein (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 = intent to treat; n = þýði skv. meðferðaráætlun

^a Jafngildi (noninferiority) tölfraðilega 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



Enginn klínískt marktækur munur á öryggi pemetrexeds ásamt cisplatinu sást innan vefjafræðilegra undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatinu þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9%, $p < 0,001$), gjafir rauðkornaþykknis (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8% gegn 4,5%, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropeitini/darpopietini (10,4% miðað við 18,1%, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% samanborið við 6,1%, $p = 0,004$) og járn (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 ásamt bestu mögulegu

stuðningsmeðferða (BSC) (n = 441) við lyfleysu ásamt 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 innihéldu 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 meðferðarlotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexedi.

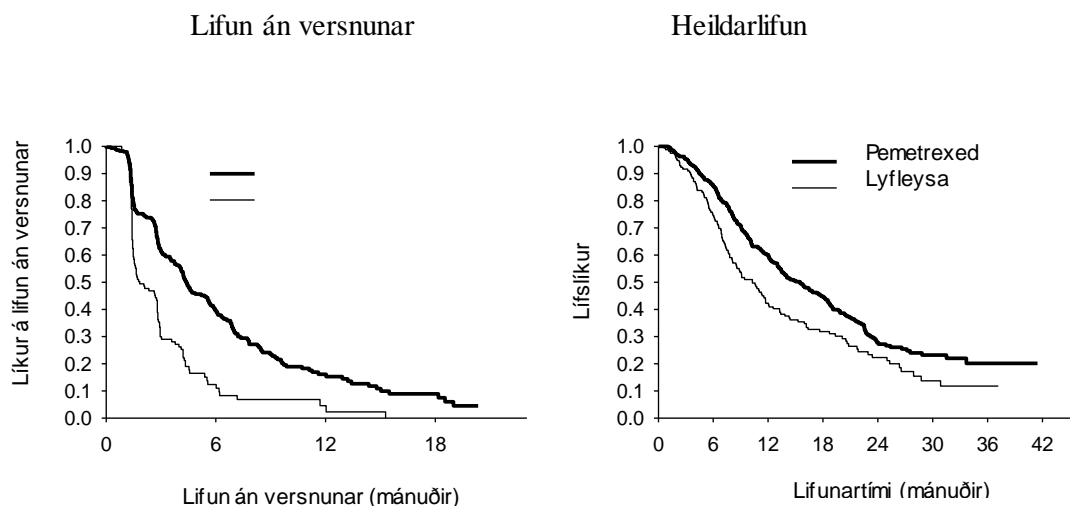
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI= 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versnunar sjúkdóms. Miðgildi heildarlifunar (Overall survival, OS) heildarþýðis (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 til 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 sjúkdóms 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 innleiðslumeðferð (induction treatment) var miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum 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.

Enginn klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds sást innan vefjafræðilegra undirhópa.

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



PARAMOUNT

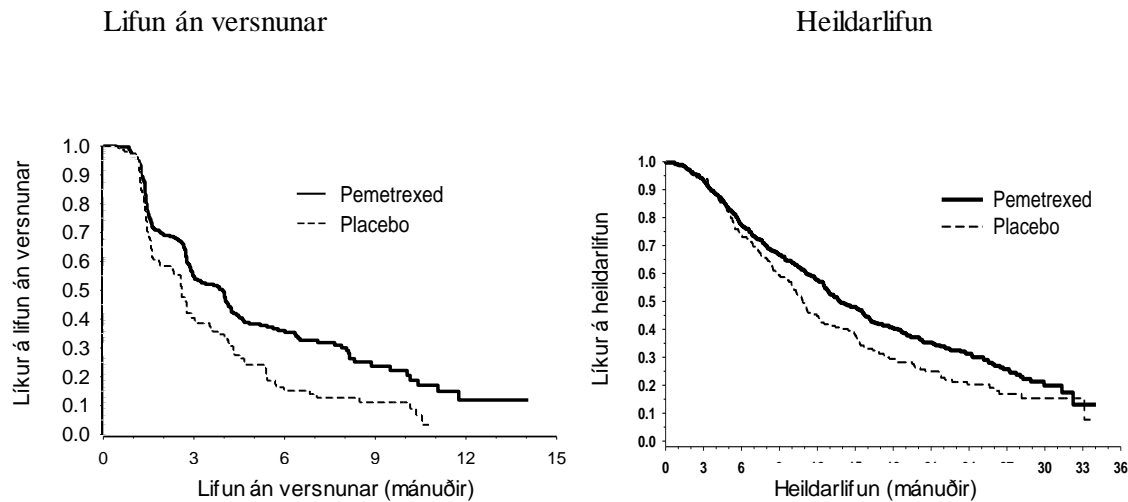
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 rannsókn með samiburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samiburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemtrexedi ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferð (BSC) (n = 359) og lyfleysu ásamt BSC (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein 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 flöguþekjurgerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfja-meðferð með pemtrexedi auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemtrexedi ásamt cisplatini var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemtrexedi eða lyfleysu. 44,9% slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemtrexedi ásamt cisplatini. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemtrexed 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 pemtrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 sjúklingar (47,1%) \geq 6 meðferðarlotum pemtrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemtrexedi samtals.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi tölfræðilega marktækt bættu lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemtrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemtrexed 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 á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemtrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemtrexed 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 pemtrexed borið saman við 21,7% úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raun áhrif meðferðar með pemtrexedi 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 versunar sjúkdóms (PFS) í hópnum. Lifunartíðni á 1. og 2. ári hjá sjúklingum sem fengu pemtrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemtrexed 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 pemtrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT:

Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukurabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun):



Öryggisnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmunum 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 fyrstu 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 úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatíninhreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3 %. Heildarútsetning (AUC) og hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir marga meðferðarlostur.

Samhliða gjöf á cisplatin hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexed. Fólínsýra til inntöku og inndæling B₁₂ vítamínuppbotar í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum 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 rýrnunar á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð 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* litningafrávika prófum olli pemetrexed hvorki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né í Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst valda litningaskemmdum (clastogenic).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra (E330)

L-metiónín

Mónótíóglýseról

Natríumhýdroxíð (E524) (til pH aðlögunar)

Saltsýra, óblönduð (E507) (til pH aðlögunar)

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, því aðrar rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

30 mánuðir.

Þynnt lausn

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed innrennslislausna í 72 klukkustundir við 20°C. Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr glæru steypu gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa með kóngabláu smelluinnsigli sem inniheldur 4 ml af þykkni.

Hettuglas úr glæru steypu gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með lillabláu smelluinnsigli sem inniheldur 20 ml af þykkni.

Hettuglas úr glæru steypu gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa með appelsínugulu smelluinnsigli sem inniheldur 34 ml af þykkni.

Hettuglas úr glæru steypu gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa með rauðu smelluinnsigli sem inniheldur 40 ml af þykkni.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Þynning pemetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslislausnar í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Accord hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Viðeigandi magn af pemetrexed innrennslisþykknir verður að þynna að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennslislausn í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað innrennslissett og innrennslispoka.
5. Skoða þarf lyf til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. 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 innrennslislyfs, lausnar. 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 önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis : 16. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Pemetrexed Accord 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með dufti í inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með dufti í inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Pemetrexed Accord 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með dufti í 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.

Hvít til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed Accord samhliða cisplatíni er gefið 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 Accord samhliða cisplatíni er gefið sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord er gefið eitt sér sem viðhaldsmeðferð til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að

frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð þegar sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Accord er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Pemetrexed Accord gefið samhliða cisplatíni

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord 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 cisplatíns er 75 mg/m² BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatíns (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín).

Pemetrexed Accord gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord 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 míkrogrömm) 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 míkrogrömm) 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 ætti að gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifraráhrif. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1500 frumur/mm³ ($1,5 \times 10^9/l$) og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³ ($100 \times 10^9/l$).

Kreatínínhreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarblírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (ASAT eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALAT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, ASAT og ALAT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásætlanlegt ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna ættu að 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 Accord er notað eitt sér eða samhliða cisplatin.

TAFLA 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500 /mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Accord og cisplatin)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á ≥CTC 2. stigs blæðingu.

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

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd ^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Accord (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	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
Slímubólga 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 Taugaeiturvirkni útilokuð

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

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Accord (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Accord (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 ætti meðferð með Pemetrexed Accord 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 taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum prófunum, samanborið við rannsóknir, 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 Pemetrexed Accord 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 sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauksúunarhraða)
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 lifr starfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eða heildarbilírúbíns og lyfjavarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifr starfsemi svo sem bilírúbín $> 1,5$ 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 Accord er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Accord á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varðandi varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en Pemetrexed Accord er meðhöndlað eða gefið, sjá kafla 6.6.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu Pemetrexed Accord fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

Brjóstgjöf (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 ætti með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki ætti að gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að 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 heildarminnkun 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 B₁₂ vítamín var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi að taka fólínsýru og B₁₂ vítamín sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. 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 miðlungs 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 miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal gera hlé á 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 nýrnvandamála, þar með talið vessaþurrð eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drep í nýrnaþíplum 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 hvaða varðar brátt drep í nýrnaþíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hefur ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást enginn 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.

Alvarleg vessaþurrð hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatíni. Þess vegna ættu sjúklingar að fá ógleðistillandi lyf og 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 öðrum frumuskemmandi lyfjum. 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 erfðaeefni. 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 (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 Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykni, lausn

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

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykni, 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 Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO).

Pemetrexed Accord 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykni, 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 Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnarpípluseytingu en minna með gaúkulsíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að 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 > 1600 mg/dag) og stórir skammtar af acetylsalisýlsýru ($\geq 1,3$ 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 acetylsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

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 acetylsalisýlsýru 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 pemetrexed 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 frumuskemmandi 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 blóðstorkun 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 bóluefnasjúkdómi (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 brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. 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 pemetrexed eins og önnur krabbameinslyf er 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 meðferðin sé nauðsynleg og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf 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

Pemetrexed Accord hefur engin veruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed geti valdið 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 pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beimergsbæling 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, hárlós, þreyta, vessapurrð, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrninga-fæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna-fæð	Blóðlýsublóð-leysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráða-ofnæmislost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn-taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin taramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar-truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða-sjúkdómur Ofanslegla-sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög alengar	Alengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðru- sóttarlíki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatínins Hækkað gildi kreatínins í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar- bólga				
Rannsóknanið urstöður		Hækkað gildi gamma- glútamýl- transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar- bólga í vélinda Geislunar- lungnabólga	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](#).

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: Æxlishefjandi lyf, fólínsýruhlíðstæður, ATC flokkur: L01BA04

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

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 fólat háð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin nukleótíða. 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 pemetrexed umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folypolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamat 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 pemetrexedi hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

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 klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatin, 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 B₁₂ vítamínuppbót til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð hjá sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full uppbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatinu vs. cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full uppbótarmeðferð sjúklingar	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-gildi ^a	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni ^b (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-gildi ^a	< 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 uppbótarmeðferð (N = 167)

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

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 einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

NSCLC, sem annað meðferðarúræði

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 n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegar þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum 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, aðlagð 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, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95 % CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klíniskum 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 hafa áður fengið docetaxel meðferð (n = 540).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI fyrir meðal	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR		0,99
▪ 95 % CI fyrir HR		(0,82 - 1,20)
▪ Non-inferiority p-gildi (HR)		0,226
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)		0,97 (0,82 - 1,16)
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Miðgildi	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)		0,84 (0,71 - 0,997)
Svörun (n: hæf til svörunar)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stöðugur sjúkómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatini samanborið við gemcitabin ásamt cisplatini hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed ásamt cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) náði aðalendapunktinum og sýndi sambærilega klíniska verkun og gemcitabin ásamt cisplatini (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð 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. Næmnisgreiningar á aðalendapunktum 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 pemetrexed og cisplatins séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatins. Lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed ásamt cisplatini samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð 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 ásamt cisplatini. Upplýsingar um lifun án versunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 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 fyrir neðan.

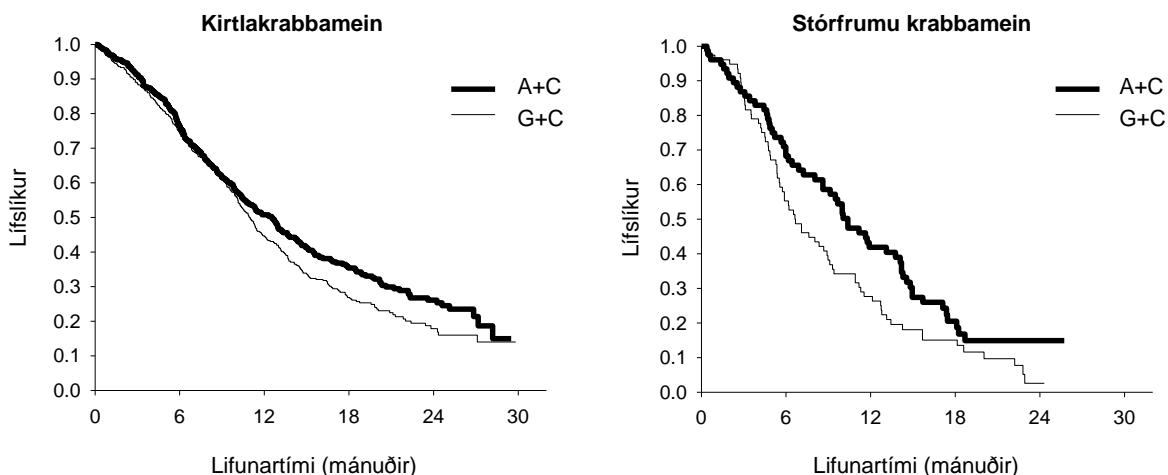
Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatin vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT meðferðarhópur (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
Flöguþekjukrabbamein (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 = intent to treat; n = þýði skv. meðferðaráætlun

^a Jafngildi (noninferiority) tölfraðilega 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



Enginn klínískt marktækur munur á öryggi pemetrexeds ásamt cisplatinu sást innan vefjafræðilegra undirhópa.

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

NSCLC, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiræðri, tvíblindri, fasa 3 samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi ásamt bestu mögulegu

stuðningsmeðferð (BSC) (n = 441) við lyfleysu ásamt 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 innihéldu 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 meðferðarlotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexedi.

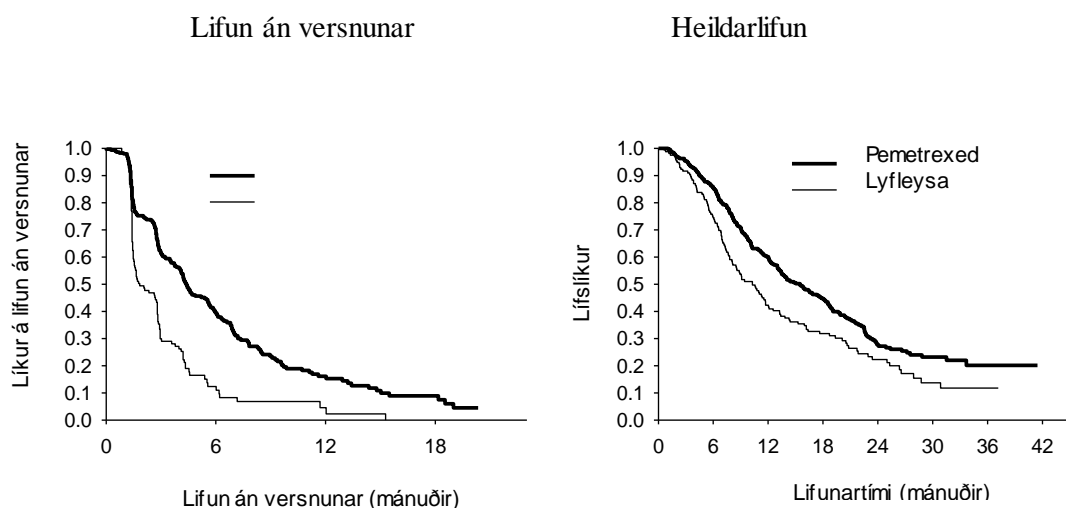
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI= 0,49-0,73; p < 0,00001). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versnunar sjúkdóms. Miðgildi heildarlifunar (Overall survival, OS) heildarþýðis (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 til 0,95; p= 0,01192).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafraði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (n = 430 hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versnunar sjúkdóms 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 vefjafraði 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 innleiðslumeðferð (induction treatment) var miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum 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.

Enginn klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds sást innan vefjafraðilegra undirhópa.

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



PARAMOUNT

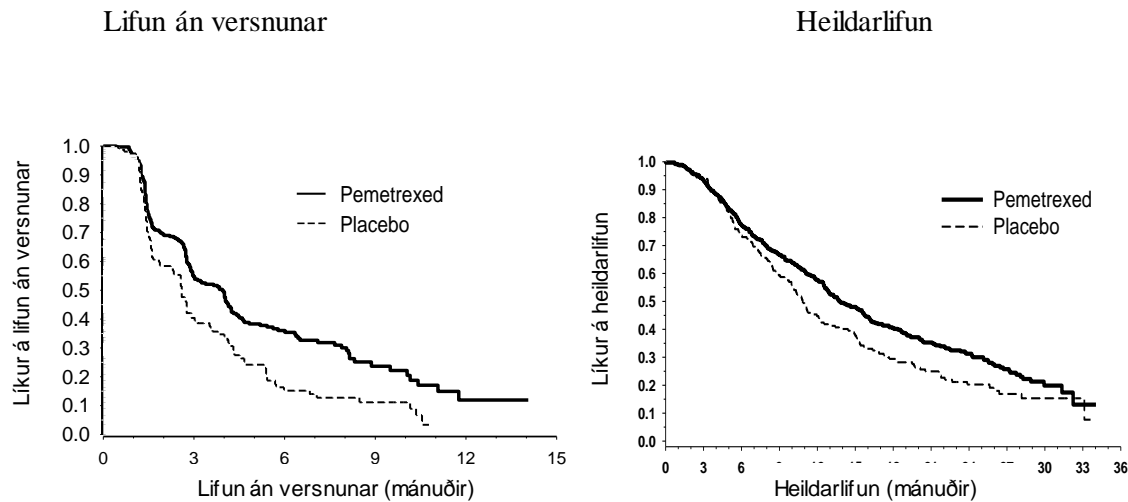
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 rannsókn með samamburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samamburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemtrexedi ásamt bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (n = 359) og lyfleysu ásamt BSC (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein 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 krabbameinslyfja-meðferð með pemtrexedi ásamt cisplatini. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemtrexedi auk cisplatins var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemtrexedi eða lyfleysu. 44,9% slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemtrexedi ásamt cisplatini. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemtrexedi auk cisplatins fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemtrexed 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 pemtrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 sjúklingar (47,1%) \geq 6 meðferðarlotum pemtrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemtrexedi samtals.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi tölfræðilega marktækt bættu lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemtrexed samborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemtrexed 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 á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemtrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemtrexed 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 pemtrexed borið saman við 21,7% úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raun áhrif meðferðar með pemtrexedi 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 hjásjúklingum sem fengu pemtrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemtrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemtrexed 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 pemtrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT:

Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar sjúkdóms (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 flöguþekjukurabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun):



Öryggisnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmunum 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 % - 90 % af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á fyrstu 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 úr 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. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir marga meðferðarlotur.

Samhliða gjöf á cisplatin hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexed. Fólínsýra til inntöku og inndæling B₁₂ vítamínuppbotar í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum 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 rýrnunar á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð 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* litningafrávika prófum olli pemetrexed hvorki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né í Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst valda litningaskemmdum (clastogenic).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól (E421)

Saltsýra (E507) (til pH aðlögunar)

Natríumhýdroxíð (E524) (til pH aðlögunar)

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, því 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 pemetrexed lausna og pemetrexed innrennslislausna í 24 klukkustundir við 25°C. Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með lillabláu smelluinnsigli sem inniheldur 100 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með kóngabláu smelluinnsigli sem inniheldur 500 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Pemetrexed Accord 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas úr gleri af tegund I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með kóngabláu smelluinnsigli sem inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslislausnar í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Accord 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 sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem 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 grængul 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 natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennslislausn í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað innrennslissett og innrennslispoka.
6. Skoða þarf lyf til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. 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 innrennslislyfs, lausnar. 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 önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis : 18. janúar. 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. október 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

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 framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pólland

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spánn*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grikkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

*Þessi staðsetning fyrir lokasamþykkt á aðeins við um Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

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 FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Sítrónusýra, L-metiónín, mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð, óblönduð saltsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

1 hettuglas

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis einnota.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ 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 VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

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 pakkingunni 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

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sæft þykkni
pemetrexed
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100mg/4 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sæft þykkni
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sítrónusýra, L-metiónín, mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð, óblönduð saltsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

Eftir blöndun (sjá fylgiseðil) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1071/001

13. LOTUNÚMÉR

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

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

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 UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

Eftir blöndun (sjá fylgiseðil) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1071/002

13. LOTUNÚMÉR

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

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRIUMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, 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

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/002

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 1000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun (sjá fylgiseðil) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól, saltsýra, natriúmhydroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1071/003

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

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRIUMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Accord 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, 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

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1071/003

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

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Accord 25 mg/ml innrennsliþykkni, 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 um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, 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 Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord
3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemetrexed Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

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

Pemetrexed Accord er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Accord er gefið ásamt cisplatíni, 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 Accord er einnig gefið samhliða cisplatíni sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord

Ekki má nota Pemetrexed Accord

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Accord stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi áður en þú færð Pemetrexed Accord.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm skaltu ræða við lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Accord.

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 Accord. 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 fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatin til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu lækinn 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 með Pemetrexed Accord.

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

Vinsamlegast láttu lækinn 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 Accord.

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 Accord

Láttu lækinn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgulyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID-lyf) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og ibuprofen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem Pemetrexed Accord 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 lækinn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

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

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

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Forðast skal notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á Pemetrexed Accord meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

Brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Accord stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed Accord og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed Accord 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. Pemetrexed

Accord getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækinn til að leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed Accord inniheldur natríum

Ráðlagður hámarks dagsskammtur af lyfinu inniheldur 304 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 15,2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Ræddu við lyfjafræðing eða lækinn ef þú þarft á Pemetrexed Accord að halda daglega í lengri tíma, sérstaklega ef þér hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Accord er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkama þíns. Hæð þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkama þíns. Lækirinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Þessi skammtur getur verið aðlagður eða meðferð seinkað háð blóðhag og almennu líkamsástandi.

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

Þegar Pemetrexed Accord er notað ásamt cisplatíni:

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

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

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

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

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á 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 lækinn 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) / sviða eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blóðrumyndun (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos).
- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirlíðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður föll(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 andnað, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaeðum)

Aðrar aukaverkanir Pemetrexed Accord geta 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 augnlök og hylur augnhvítuna)

Augþurrkur

Táraseyting (rök augu)

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

Þroti í augnlökum

Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk

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

Óreglulegur hjartsláttur

Meltingartruflanir

Hægdátrekja

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
Blæðing innan höfuðkúpu
Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)
Hjartaáfall
Þrenging eða stífla í kransæðum
Hraðari hjartsláttur
Skert blóðflæði til útlíma
Stífla í lungnaslagæð
Bólga og örvefsmyndun í lungnaþekju, með öndunarerfiðleikum
Ljósrauð blæðing frá endaparmi
Blæðing í meltingarvegi
Rof á þörmum
Bólga í slímhúð í vélinda
Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaparmi (hefur aðeins sést þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni)
Bólga, bjúgur, roðarþot 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 (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Sýkingar í húð og mjúkum vefjum
Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)
Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)
Sjálfsöfnæmiskvilli 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)
Tilhneiging til bólgu, kláða, roða, sprungumyndunar og herslismyndunar í húð
Flekkir með miklum kláða

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapiplur

Þú ert hugsanlega með einhver þessara einkenna og/eða ástand. Þú verður að segja læknum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir þessar aukaverkanir.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Innrennisláusn: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennisláusna pemetrexeds í geymslu í 72 klukkustundir við stofuhita þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar skemmdir.

Lyfið er einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir 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 Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed. Einn ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat sem jafngildir 25 mg af pemetrexedi.

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

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

Eitt hettuglas með 34 ml af þykkni inniheldur pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat sem jafngildir 850 mg af pemetrexedi.

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

Önnur innihaldsefni eru sítrónusýra, L-metiónín, mónótíóglýseról, natríumhýdroxíð, óblönduð saltsýra og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Pemetrexed Accord inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Pemetrexed Accord og pakkingastærðir

Pemetrexed Accord er innrennislisþykkni, láusn í hettuglasi úr gleri. Það er tært, litlaust eða fölgult.

Hver pakking af Pemetrexed Accord inniheldur eitt hettuglas sem inniheldur 4 ml, 20 ml, 34 ml eða 40 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Pólland

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spánn

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grikkland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>



Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

8039. Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun. Þynning pemtrexed s þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslislausnar í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemtrexed Accord hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemtrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
 3. Viðeigandi magn af pemtrexed innrennslisþykki verður að þynna að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennslislausn í bláæð á 10 mínútum.
 4. Pemtrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýlklóríð og pólýolefin húðað innrennslissett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemtrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
 5. Skoða þarf lyf til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
 6. Pemtrexed lausnir eru einungis einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Geymsla

Sýnt var fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika innrennslislausna með pemtrexedi við notkun í 72 klst. við 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymsluskilyrði og geymslutími fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemtrexed innrennslislyfs, lausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemtrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemtrexed kemst í snertingu við slímhúð skal skola vel með vatni. Pemtrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni ef pemtrexed lekur úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemtrexed 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 önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Accord 100 mg stofn fyrir innre nnslis þykkni, lausn
Pemetrexed Accord 500 mg stofn fyrir innre nnslis þykkni, lausn
Pemetrexed Accord 1.000 mg stofn fyrir innre nnslis þykkni, 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 um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- 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 Accord og við hverju það er notað
 2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord
 3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord
 4. Hugsanlegar aukaverkanir
 5. Hvernig geyma á Pemetrexed Accord
8039. 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar1. **Upplýsingar um Pemetrexed Accord og við hverju það er notað**

Pemetrexed Accord er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Accord er gefið ásamt cisplatíni, 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 Accord er einnig gefið samhliða cisplatíni sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Accord

Ekki má nota Pemetrexed Accord

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Accord stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi áður en þú færð Pemetrexed Accord.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm skaltu ráða við læknum eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Accord.

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 Accord. 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 fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatins til að koma í veg fyrir uppköst.

Vinsamlegast láttu læknum 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 með Pemetrexed Accord.

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

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

Ef þú ert með vökvæðing í brjóstholi gæti læknirinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér Pemetrexed Accord.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Accord

Láttu læknum vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgulyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID-lyf) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og ibuprofen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem Pemetrexed Accord 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 læknum eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

Látið læknum vita ef þú notar lyf sem kallast prótonpumpuhamlar (ómeprazol, esómeprazol, lansóprazol, pantóprazol eða rabeprazól) sem eru notuð til að meðhöndla brjóstsvíða og bakflæði.

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

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Forðast skal notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ráða við þig um hugsanlega hættu við notkun Pemetrexed Accord meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á Pemetrexed Accord meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

Brjóstagiöf

Láttu læknum vita ef þú ert með barn á brjósti.

Hætta verður brjóstagiöf meðan á meðferð með Pemetrexed Accord stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed Accord og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed Accord 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. Pemetrexed

Accord getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækinn til að leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed Accord inniheldur natríum

Pemetrexed Accord 100 mg inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pemetrexed Accord 500 mg inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi.

Þetta jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Pemetrexed Accord 1.000 mg inniheldur 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi.

Þetta jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

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

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

Þegar Pemetrexed Accord er notað ásamt cisplatini:

Lækni 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 mínútur eftir að innrennsli

Pemetrexed Accord hefur klárast. Innrennsli cisplatins varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

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

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

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á 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 lækinn þinn samstundis ef þú verður var við eftirfarandi:

- Hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svítnar 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) / sviða eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blóðrumyndun (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos).
- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirlíðstilfinningu, 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 andnaud, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaæðum)

Aðrar aukaverkanir Pemetrexed Accord geta 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 lítlum 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)

Augþurrkur

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
Blæðing innan höfuðkúpu
Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)
Hjartaáfall
Þrenging eða stífla í kransæðum
Hraðari hjartsláttur
Skert blóðflæði til útlíma
Stífla í lungnaslagæð
Bólga og örvefsmyndun í lungnaþekju, með öndunarerfiðleikum
Ljósrauð blæðing frá endaparmi
Blæðing í meltingarvegi
Rof á þörmum
Bólga í slímhúð í vélinda
Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaparmi (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 (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Sýkingar í húð og mjúkum vefjum
Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)
Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)
Sjálfsöfnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blóðrumyndun 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)
Tilhneiging til bólgu, kláða, roða, sprungumyndunar og herslismyndunar í húð
Flekkir með miklum kláða

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum
Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum
Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnarpíplur

Þú ert hugsanlega með einhver þessara einkenna og/eða ástand. Þú verður að segja læknum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir þessar aukaverkanir.

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

Tilkynning aukaverkana

Látid læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna pemetrexeds í geymslu í 24 klukkustundir í kæli þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar skemmdir.

Lyfið er einnota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitid 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 Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: Eitt hettuglas með dufti í inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

Pemetrexed Accord 500 mg: Eitt hettuglas með dufti í inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

Pemetrexed Accord 1.000 mg: Eitt hettuglas með dufti í inniheldur 1.000 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat)

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

Önnur innihaldsefni eru mannitol, saltsýra og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „Pemetrexed Accord inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Pemetrexed Accord og pakkingastærðir

Pemetrexed Accord er stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn í hettuglasi úr gleri. Það er hvítt til annaðhvort ljósgult eða grængult frostþurrkað duft.

Hver pakking af Pemetrexed Accord inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grikkland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

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

Pemetrexed Accord 500 mg:

Blandið hvert 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Accord 1.000 mg:

Blandið hvert 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

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 grængul 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 natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennslislausn í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed innrennslislausn sem er útbúin eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefin húðað innrennslissett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
6. Skoða þarf lyf til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Geymsla

Sýnt var fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna með pemetrexedi við notkun í 24 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymsluskilyrði og geymslutími fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við gildaða smitgát undir eftirliti.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. 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 vel með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni ef

pemetrexed lekur 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 önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir pemetrexed eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna varðandi lyfjahlvörf pemetrexeds og með tilliti til þess að *in vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter 3) og IC50 gildin fyrir prótonpumpuhemla þá telur PRAC að milliverkanir á milli prótonpumpuhemla og pemetrexed séu að minnsta kosti sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta ætti lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda pemetrexed til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pemetrexed telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda pemetrexed sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.