

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed medac 100 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn
Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn
Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed medac 100 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 100 mg hettuglas inniheldur u.þ.b. 11 mg af natríum.

Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 500 mg hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum.

Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 100 mg 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 innrennsliþykkni, lausn.

Hvít til ljósgult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed medac samhliða cisplatini 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 medac samhliða cisplatini er gefið sem fyrsta meðferðarúræði 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 medac 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 medac 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 medac má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Pemetrexed gefið samhliða cisplatini

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

Pemetrexed gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed medac 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 µg) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexed og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexed. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂ vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 µg) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂ vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

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

Kreatínínhreinsun skal vera ≥ 45 ml/mín.

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

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðalotna skulu vera byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eitúráhrifum 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 medac er notað eitt sér eða samhliða cisplatini.

Tafla 1 – Skammtaaðlagunartafli fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eitúráhrif á blóðmynd

Lágmarks ANC < 500/ mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000/mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000/mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatin)

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

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

Tafla 2 - Skammtaaðlagunartafli fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}

	Skammtur af pemetrexed (mg/m ²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m ²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímbólga	75 % af síðasta skammti	75 % af síðasta skammti
Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkráhúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4.	75 % af síðasta skammti	75 % af síðasta skammti
Slímbólga af stigi 3 eða 4	50 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)

^b Taugaskemmdir útilokaðar

Ef sjúklingur fær taugaskemmdir er ráðlögð skammtaaðlagun fyrir pemetrexed og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eitúráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlagunartafli fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eitúráhrif á taugar

CTC ^a Stig	Skammtur af pemetrexed (mg/m ²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m ²)
0 – 1	100 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti
2	100 % af síðasta skammti	50 % af síðasta skammti

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)

Hætta skal meðferð með pemetrexed ef sjúklingur verður fyrir eitúráhrifum, 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 taugaskemmda af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á

aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

Börn

Notkun pemetrexed 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 skammtaæðlögun 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 lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

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

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna 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 blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast skal með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaminnkanir í síðari meðferðarlotum skulu vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

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

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

Takmarkaður fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. hefur verið rannsakaður. Þess

vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun < 45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnavandamála, þar með talið vökvaskortur eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og 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 teikn og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexedi 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.

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

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

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

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

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

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexed. 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 medac 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum í hverju 500 mg hettuglasi sem jafngildir 2,70 % af ráðlögðum hámarksdagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g af natríum skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum í hverju 1.000 mg hettuglasi sem jafngildir 5,40 % af ráðlögðum hámarksdagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g af natríum skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvafi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexedi.

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

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst 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 eitúráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eitúráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókni 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 blóðstorknun milli

einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: Bóluefni gegn gulusótt: Hætta á banvænum almennum 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 brjóstagjöf

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 eins og önnur krabbameinslyf er pemetrexed talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveirkanir 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).

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beinmergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkynningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eitiráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eitiráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, 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 lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexedi, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar: $\geq 1/10$; 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 lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (ALIMTA vs docetaxel), JMBD (ALIMTA og cisplatín vs GEMZAR og cisplatín, JMCH (ALIMTA 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		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyn-taugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin táramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttartruflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
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		

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekjudr epslos ^b Blöðrusótt ríliki (pemphi- goid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatíníns Hækkað gildi kreatíníns í blóði ^e	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna- píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta	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 drepis 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 Ofskömmtnun

Tilkynnt einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöltaugakvilli og útbrot. Við ofskömmtnun 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 ofskömmtnun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíum fólínats/fólínsýru þegar ofskömmtnun pemetrexeds er meðhöndluð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, fólínsýruhliðstæður, ATC flokkur: L01BA04

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

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

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín 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 pemetrexed og cisplatíni, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararm sem fékk rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂-vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5. Verkun Pemetrexed ásamt cisplatin vs. cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full viðbótarmeðferð sjúklingar	
Verkunarbreyta	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 viðbótarmeðferð (N = 167)

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnauð) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatin eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnakrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemissprófum. 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 pemetrexed einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed í skammtinum 500 mg/m², var rannsakað sem eins lyfs meðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1 %.

Lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCL) sem annað meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexed samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða NSCLC og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed (fjöldi samkvæmt meðferðaráætlun [ITT] n = 283) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (ITT n = 288).

Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrif meðferðar á heildarlifun var pemetrexed í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall [HR] = 0,78; 95 % öryggismörk [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 klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexed innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annarri slembiraðaðri, fasa 3 samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar [PFS]) pemetrexeds er svipuð hjá sjúklingum sem

höfðu áður fengið meðferð með docetaxel (n = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið docetaxel meðferð (n = 540).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(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	
PFS (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 sjúkdómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga; PFS = progression free survival = lifun án versnunar sjúkdóms

NSCLC sem fyrsta meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, fasa 3 rannsókn með pemetrexed og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndu klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (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. Næmisgreiningar 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 pemetrexeds og cisplatin sé ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin.

PFS og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin 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 og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1.725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

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

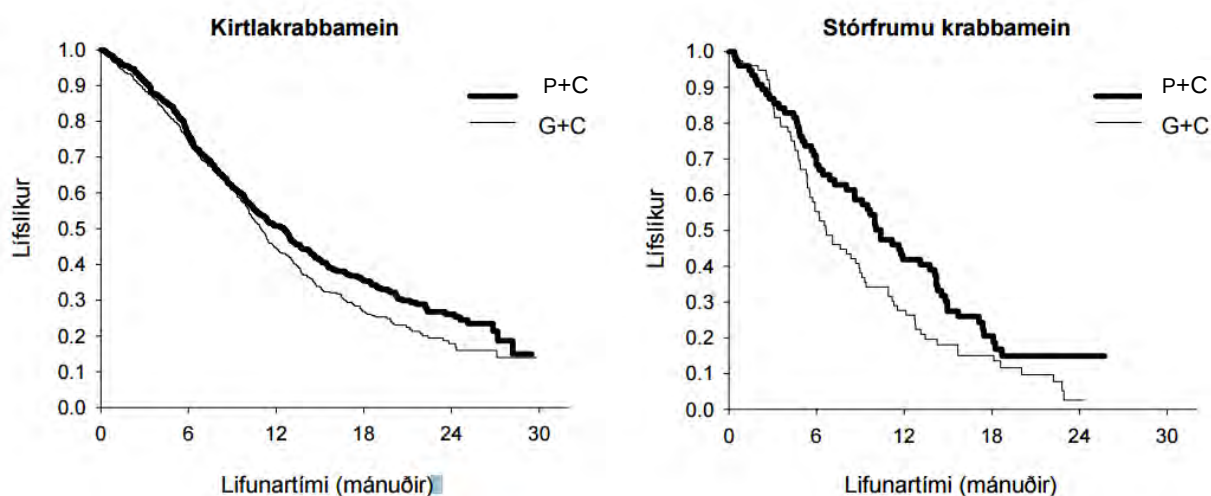
Tafla 7. Verkun pemetrexed + cisplatins vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95 % CI)				Aðlagað HR (95 % CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + 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
Flöguþekju-krabbamein (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Skammstafanir: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = þýði skv. meðferðaráætlun; 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



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

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed 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 % samanborið við 4,5 %, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythropoietini/darbepoietini (10,4 % samanborið 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, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) ($n = 441$) við lyfleysu og BSC ($n = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið,

langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða NSCLC (stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihélt cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexed 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 pemetrexed og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3 %) $\geq$ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4 %) luku $\geq$ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

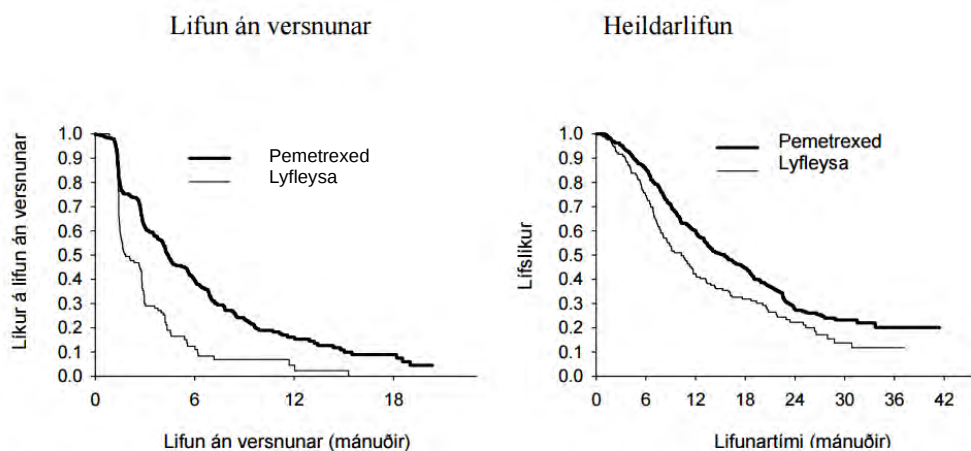
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir, í sömu röð) (áhættuhlutfall = 0,60; 95 % CI: 0,49 – 0,73;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

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexed, 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 upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95 % CI: 0,56 – 0,88, p = 0,002).

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

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

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna PFS og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð:



PARAMOUNT

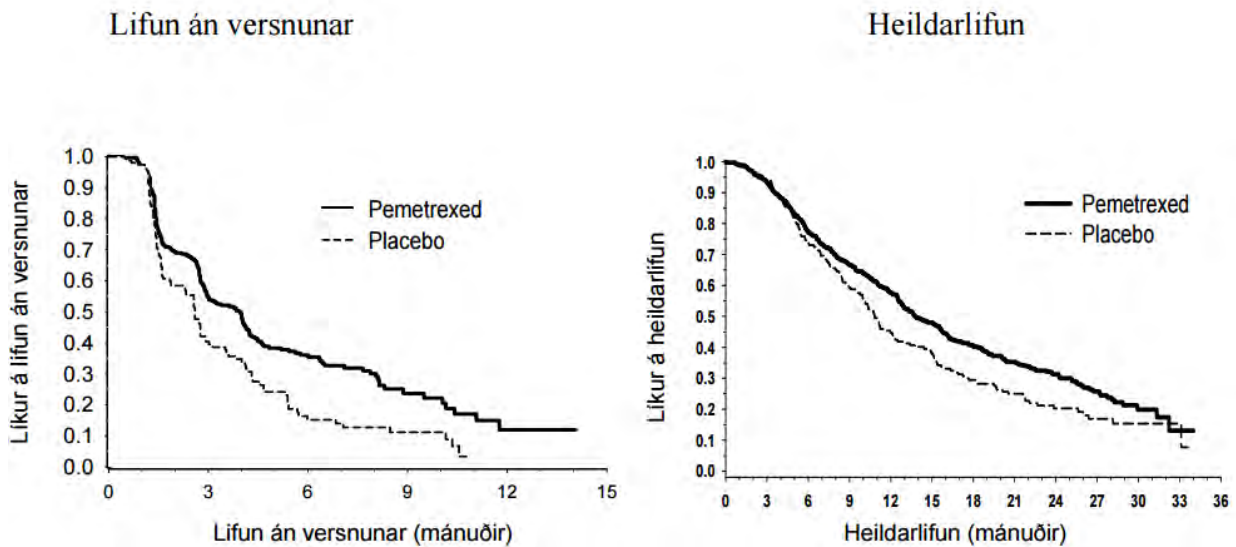
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, fasa 3 rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed auk bestu

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

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

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

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir PFS og heildarlífur (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)



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

Börn

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

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf pemetrexeds sem gefið er eitt og sér 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 24 klukkustundum eftir gjöf.

In vitro rannsóknir benda til að virk pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter).

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá ungafullum músum olli fækkun á lifandi fósturum, minni fósturþyngd, ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum sem fengu inndælingu í bláæð (bolus) í

9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexed saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Þegar þær eru blandaðar samkvæmt leiðbeiningum, innihalda blandaðar lausnir og innrennslislausnir pemetrexed engin bakteríuheimjandi rotvarnarefni.

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna í 24 klukkustundir í kæli.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa (brómóbútýl gúmmí húðað með flúorfjölíðu) sem inniheldur 100, 500 eða 1.000 mg af pemetrexed.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds fyrir innrennsli í bláæð þarf að fara fram við smitgátaraðstæður.

2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed medac hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna 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 án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**

Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, 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 án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**

Blandið 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, 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 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 natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefa með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed innrennslislausnir sem eru útbúnar eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.
6. Skoða þarf lausnir til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en þær eru gefnar. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausna. 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland
sími: +49 4103 8006-0
bréfasími: +49 4103 8006-100

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1.000 mg

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. nóvember 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. ágúst 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spánn

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Tékkland

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed medac 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed medac 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymslupól blandaðs lyfs.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNÆÐ

Frumuskemmandi.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis einnota.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og 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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, saltsýra, natríum hýdroxíð (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1038/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed medac 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed medac 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed medac 1.000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

pemetrexed

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing 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 medac og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed medac
3. Hvernig nota á Pemetrexed medac
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemetrexed medac
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

Pemetrexed medac er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed medac er gefið ásamt cisplatini, sem er annað krabbameinslyf, sjúklingum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og eru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem er ákveðin tegund krabbameins í himnunni sem umlykur lungun.

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

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

Pemetrexed medac 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 medac

Ekki má nota Pemetrexed medac

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðing áður en Pemetrexed medac er notað ef:

- Þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm, því að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed medac. 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

- medac. 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.
- 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 medac.
 - Þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur haft slæmar afleiðingar þegar Pemetrexed medac er notað.
 - Þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.
 - Þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi, þar sem læknirinn gæti ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér Pemetrexed medac.

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 medac

Látið lækninn vita ef þú tekur einhver lyf við verkjum eða bólgu eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) 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 medac er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækninn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf.

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

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

Meðganga

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

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Pemetrexed medac stendur. Ræddu við lækninn um hvenær sé óhætt að hefja brjóstagjöf að nýju eftir að meðferðinni lýkur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed medac og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed medac 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 medac getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækninn til að leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

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

Pemetrexed medac inniheldur natríum

Pemetrexed medac 100 mg

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

Pemetrexed medac 500 mg

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 500 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 2,70 % af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Pemetrexed medac 1.000 mg

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 1.000 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 5,40 % af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pemetrexed medac

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

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

Þegar Pemetrexed medac er notað ásamt cisplatíni

Læknir eða sjúkrahúslyfjafræðingur 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 medac hefur klárast. Innrennsli cisplatíns varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf

Barksterar

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

Vítamín

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki umsýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt). Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.
- ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munni (mjög algengt).

- ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna sviða 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 mikil útbrot, kláða eða blóðrmyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða húðþekjudrepslos).
- ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, 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 blóðtappa í lungnaæðum)

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við meðferð með pemetrexed:

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 tárú (himnunni sem klæðir innan augnlok og hylur augnhvítuna)

Augnþurrkur

Táraseyting (rök augu)

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

Þroti í augnlokum

Augnkvilli með þurrki, taramyndun, 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

Heillaslag

Heilablóðfall af völdum stíflu í slagæð til heilans

Blæðing innan höfuðkúpu

Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)

Hjartaáfall

Þrenging eða stífla í kransæðum

Hraðari hjartsláttur

Skert blóðflæði til útlíma

Stífla í lungnaslagæð

Bólga og örvefsmyndun í brjósthimnu ásamt öndunarerfiðleikum

Fersk 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, roðapöt og fleiðrun á slímhúð í vélinda vegna geislameðferðar

Bólga í lungum vegna geislameðferðar

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

Eyðing rauðra blóðkorna

Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

Bólga í lifur

Roði í húð

Útbrot á húðsvæðum sem hafa verið geisluð

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

Sýkingar í húð og mjúkvæfjum

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)

Bólga, kláði, roði, sprungur eðaog hrjúfleiði koma fram í húðinni

Flekkir með miklum kláða

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

Tegund sykursýki sem stafar af kvilla í nýrum

Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapiplur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Permetrexed medac

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir: Nota skal lyfið samstundis. Sýnt var fram efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blöndu og innrennslisstofns, lausnar í geymslu í 24 klukkustundir í kæli (2 °C – 8 °C) þegar blandað er eftir leiðbeiningum.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar Pemetrexed medac inniheldur

Virka innihaldsefnið er pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed medac 500 mg: Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Pemetrexed medac 1.000 mg: Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af pemetrexed (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).

Eftir blöndun inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexed.

Önnur innihaldsefni eru mannítól, saltsýra og natríumhýdroxíð, sjá kafla 2 „Pemetrexed medac inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Pemetrexed medac og pakkingastærðir

Pemetrexed medac er stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa.

Það er hvítt til ljósgult duft.

Hver pakking inniheldur 100, 500 eða 1.000 mg af pemetrexed.

Markaðsleyfishafi

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

sími: +49 4103 8006-0

bréfasími: +49 4103 8006-100

Framleiðandi

Synthon Hispania SL
C/Castelló nº1, Pol. Las Salinas, Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona
Spánn
sími: +34 936401516
bréfasími: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Tékkland
sími.: +420 516 427 311
bréfasími: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland
sími: +49 4103 8006-0
bréfasími: +49 4103 8006-100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

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

Pemetrexed medac 500 mg:
Blandið hvert 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed medac 1.000 mg:
Blandið hvert 1.000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna sem 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 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 pemetrexedlausn verður að þynna frekar að 100 ml með

natriúmkloríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna og gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

5. Pemetrexed innrennslislausnir sem eru útbúnar eins og lýst er hér fyrir ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
6. Skoða þarf lausnir til inndælingar með tilliti til agna og lits áður en þær eru gefnar. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislausnar. 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.

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 lyfjahvörf 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.