

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með stofni inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Hjálparefni með þekkta verkun
Eitt hettuglas með stofni inniheldur u.þ.b. 11 mg af natríum.

Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með stofni inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Hjálparefni með þekkta verkun
Eitt hettuglas með stofni inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríum.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með stofni inniheldur 1000 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Hjálparefni með þekkta verkun
Eitt hettuglas með stofni inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvítt til annaðhvort beinhvítt eða fölgult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu
Pemetrexed Sandoz samhliða cisplatíni er notað til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC)
Pemetrexed Sandoz samhliða cisplatíni er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Pemetrexed Sandoz gefið samhliða cisplatini:

Ráðlagður skammtur af pemetrexed 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 pemetrexeds 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 Sandoz gefið eitt sér:

Ráðlagður skammtur af pemetrexed 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 pemetrexed einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350 til 1000 míkrogrömm) 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 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexed 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 lifrastarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1500 frumur/mm³ og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³.

Kreatínín úthreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbilírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (AST eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, AST og ALT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásættanlegt 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 Sandoz er notað eitt sér eða samhliða cisplatin.

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Sandoz (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 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) skilgreining á ≥CTC 2. stigs blæðingu.	

Ef sjúklingar fá ≥ stig 3 eiturráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eiturráhrifum á taugar) ætti að bíða með Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd ^{a, b}		
	Skammtur af pemetrexed (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 eiturráhrif á taugar er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed Sandoz og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar ættu að hætta meðferð ef vart verður við eiturráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Sandoz (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af pemetrexed Sandoz (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 Sandoz ef sjúklingur verður fyrir eiturráhrifum, 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 eiturráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Börn

Meðferð með pemetrexed 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 Tc^{99m} -DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauklasiunarhraða)

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbilírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrastarfsemi 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 Sandoz er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Sandoz á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varðandi varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og Pemetrexed Sandoz lyfjagjöf og leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins 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 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. Skammtaáðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eiturskrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá heildarminnkun á eiturveikunum og fækkun tilfella af stigi 3/4 með eða án eiturskrifa 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 pemetrexed að taka fólínsýru og vítamín B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eiturskrifum 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 kreatínín úthreinsun undir 45 ml/mín hefur verið rannsakaður. Þess vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 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 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 vessapurrð eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnapiplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvað varðar brátt drep í nýrnapiplum, 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 krabbameinssjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást engin munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessapurrð 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 pemetrexed þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaaðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumudrepandi 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 erfðaefni. Kynproska 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 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 Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 2,7% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 5,4% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnapipluseytingu en minna með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. aminosýrur, 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 kreatínín úthreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem einnig seytast um nýrnapiplur (t.d. probenesíð, penicillin) geta hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexed. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínín úthreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen >1600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 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 pemetrexed 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 með NSAID-lyfjum 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* 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 frumudrepandi 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 bóluefnasjúkúmi (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 alvarlegum, hugsanlega banvænum sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbæðir 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 eiturvefnað 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 brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexed 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 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 aínótransferasar, skallí, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

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 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 ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknunum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (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 snikjudýra	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		Bráðafnæmislost		
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)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttartruflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða-sjúkdómur Ofanslegla-sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			

Líffæra- flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	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 Blöðrusótt ríliki (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 þvaggfæri	Minnkuð úthreinsun kreatíníns Hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gauksúunar-hraði				Flóðmiga (nephro-genic diabetes insipidus) Drep í nýrna-píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðar-bólga				
Rannsóknaniðurstöður		Hækkað gildi gamma-glútamýl-transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar-bólga í vélinda Geislunar-lungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall phenomenon)		

^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 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: Fólínsýruhliðstæður, ATC-flokkur: L01BA04

Pemetrexed Sandoz (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycínamið ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólát háð lykilensím fyrir *de novo* myndun tymidíns og purín núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólát bera og fólát bindandi próteínkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexed 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 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 pemetrexed hjá öllum undirhópum barna fyrir samþykktar ábendingar (sjá kafla 4.2).

Klínísk verkun

Miðbekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðbekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexed og cisplatín, 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 meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

Tafla 5: Verkun pemetrexed ásamt cisplatíni vs. cisplatín í illkynja miðbekjuæxli í brjósthimnu

	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full viðbótarmeðferð sjúklingar	
Verkunarbreyta	Pemetrexed/ cisplatín (N=226)	Cisplatín (N=222)	Pemetrexed/ cisplatín (N=168)	Cisplatín (N=163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95% CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank p-gildi*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95% CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank p-gildi*	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95% CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank p-gildi*	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95% CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)

Fisher's exact p-gildi*	< 0,001	< 0,001
Skammstafanir: CI=confidence interval=öryggismörk. * p-gildi vísar í samanburð milli arma. ** 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 andnað) 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 skammtinum 500 mg/m², var rannsakað sem einlyfja meðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1%.

NSCLC, sem annað meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexed 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 syndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed (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 vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum 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=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 klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexed innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annarri slembiröðuðri, III. stigs 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 pemetrexed 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, III. stigs rannsókn með pemetrexed og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin 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 og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n=862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndi klíniska 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. 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 versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (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 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 að neðan.

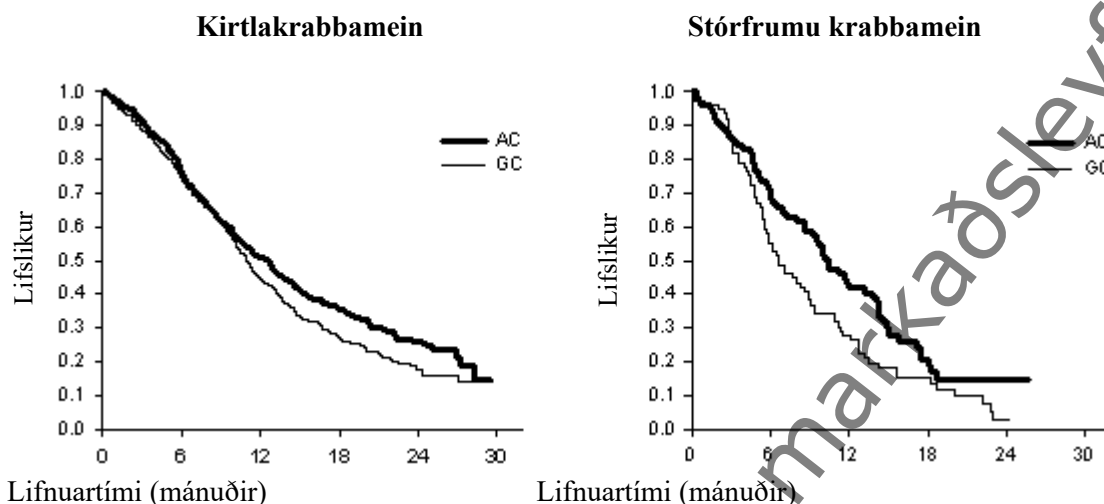
Tafla 7: Verkun pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (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	0,94 ^a (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 samkvæmt meðferðaráætlun

^a Jafngildi (non-inferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi ($p < 0,001$)

Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlífur 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 cisplatin 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 erythropoietini/darbopioetini (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, III. stigs 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 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 pemetrexed sem fyrsta meðferðarúræði 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 meðferðarlotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%)

≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

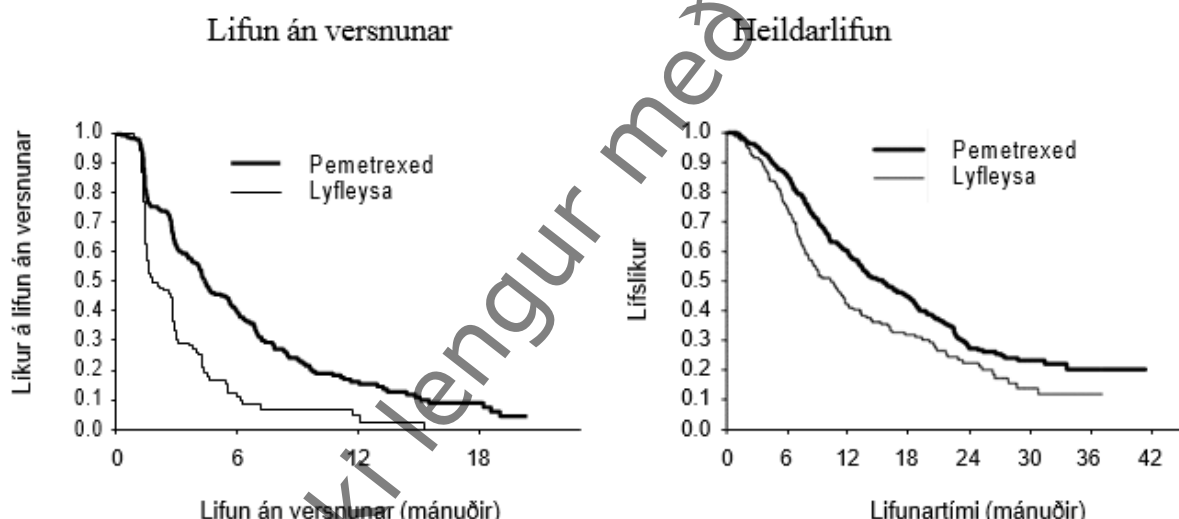
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lífun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n=581$, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall=0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lífun án sjúkdóms versnunar. Miðgildi heildarlífunar (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 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 lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð:



PARAMOUNT

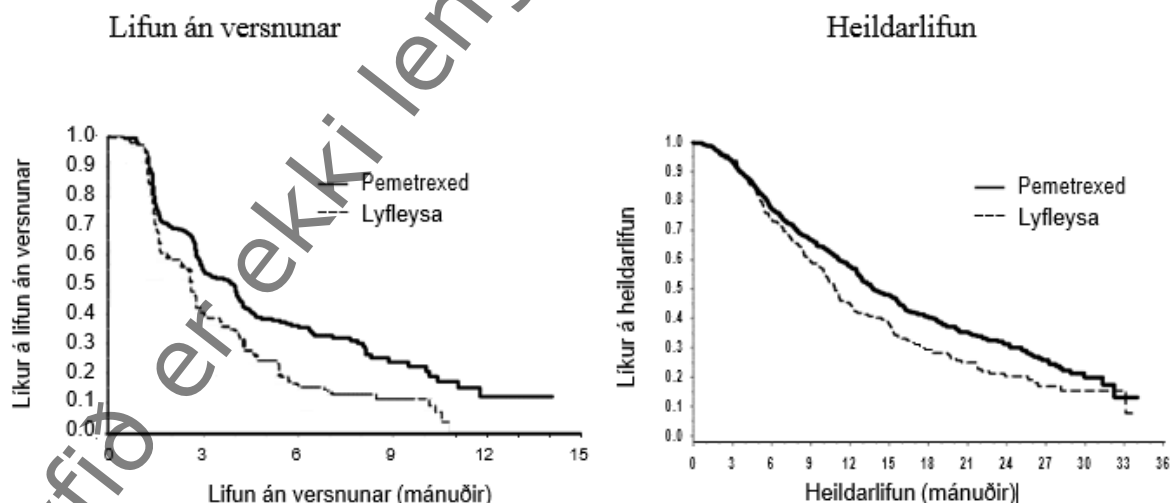
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (n=359) og lyfleysu auk BSC (n=180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjugerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð með 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 var mælt 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 bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n=472$, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexed hópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall=0,64; 95% CI: 0,51-0,81; $p=0,0002$). Skoðun óháðra aðila staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatins sem fyrsta meðferðarúrreði, 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 cisplatin (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. Raunánhrif 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 cisplatin sem fyrsta meðferðarúrreði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall=0,78; 95% CI=0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

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



Öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed út rannsóknunum tveimur JMEN og PARAMOUNT var svipað.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf 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 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 (kreatínín úthreinsun 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 margar meðferðarlotur.

Samhliða gjöf á 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 þunguðum 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 rýrnunar á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáu breytingar á eistum (hrörnun/drep í sæðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Saltsýra (til að stilla pH)

Natríum hýdroxíð (til að stilla pH)

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 en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár.

Blönduð lausn og innrennslislausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna af Pemetrexed Sandoz í 4 daga við 2-8°C og í 4 daga við hitastig lægra en 25°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausna af Pemetrexed Sandoz í 4 daga við 2-8°C og í 2 daga við hitastig lægra en 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni ætti að 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 2-8°C, nema blöndunin/þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Glært, litlaust 10 ml hettuglas af tegund I með klórbútýl gúmmítappa og álhettu með smelluloki (flip-off) sem inniheldur 100 mg af pemetrexed.

Pakkning með 1 hettuglasi með plastfilmu til varnar.

Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Glært, litlaust 50 ml hettuglas af tegund I með klórbútýl gúmmítappa og álhettu með smelluloki (flip-off) sem inniheldur 500 mg af pemetrexed.

Pakkning með 1 hettuglasi með plastfilmu til varnar.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Glært, litlaust 100 ml hettuglas af tegund I með klórbútýl gúmmítappa og álhettu með smelluloki (flip-off) sem inniheldur 1000 mg af pemetrexed.

Pakkning með 1 hettuglasi með plastfilmu til varnar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds þarf að fara fram að viðhafðri smitgát fyrir innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Sandoz hettuglasa sem þörf er á. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexed til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Blandið 1000 mg hettuglas með 40 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) sem gefur lausn með 25 mg/ml af 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 fölgul 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 natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) og gefið í innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefin húðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.

6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru 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. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mót efni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 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>

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

Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austurriki

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austurriki

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana -
Slóvenía

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.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐI

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421), saltsýra og natríum hýdroxíð (til að stilla pH).

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

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1037/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421), saltsýra og natríum hýdroxíð (til að stilla pH).

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

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1037/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

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

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

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421), saltsýra og natríum hýdroxíð (til að stilla pH).

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

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið upplýsingar í fylgiseðli um geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1037/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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 Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Sandoz 1000 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1000 mg

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Sandoz 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Sandoz 1000 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 Sandoz og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pemetrexed Sandoz
3. Hvernig nota á Pemetrexed Sandoz
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemetrexed Sandoz
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

Pemetrexed Sandoz er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

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

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

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz

Ekki má nota Pemetrexed Sandoz

- 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 Sandoz 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 í sjúkrahúsapóteki áður en Pemetrexed Sandoz er notað.

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

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 Sandoz.

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

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

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

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

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

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 Sandoz

Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgulyf 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 Sandoz er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér um 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 eða sjúkrahúslyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Meðganga

Við meðgöngu eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum**. Forðast skal notkun Pemetrexed Sandoz meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun Pemetrexed Sandoz meðan á meðgöngu stendur.

Konur verða að nota virka getnaðarvörn meðan á Pemetrexed Sandoz meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

Brjóstagið

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Hætta verður brjóstagið meðan á Pemetrexed Sandoz meðferð stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed Sandoz og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz getur valdið þreytu. Farið varlega þegar bíl er ekið eða tækjum stjórnað.

Pemetrexed Sandoz inniheldur natríum

Pemetrexed Sandoz 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg *stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg *stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn*

Lyfið inniheldur 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Sandoz

Pemetrexed Sandoz skammturinn 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, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar Pemetrexed Sandoz stofninn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn fyrir gjöf.

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

Þegar Pemetrexed Sandoz er notað ásamt cisplatíni

Læknir 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 Sandoz hefur klárast. Innrennsli cisplatíns varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf

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

Vítamín: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir fólínsýru til inntöku (vítamín) eða fjölvítamíni sem inniheldur fólínsýru (350 til 1000 míkrogrömm) sem þú þarft að taka einu sinni á dag meðan þú notar Pemetrexed Sandoz. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af Pemetrexed Sandoz. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af Pemetrexed Sandoz. Þú munt einnig fá vítamín B₁₂ sprautu (1000 míkrogrömm) vikunni fyrir Pemetrexed Sandoz gjöf og síðan aftur á um það bil 9 vikna fresti (samsvarar 3 lotum af Pemetrexed Sandoz 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 tafarlaust samband við lækinn þinn ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- Hita eða sýkingu (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 brjóstverk (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- Ef þú hefur verk, roða, bólgu eða með sár í munni (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækinn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blóðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða drep í húðþekju).
- Ef þú finnur fyrir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður föl(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnað, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaæðum)

Aukaverkanir Pemetrexed Sandoz gætu verið:

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

- Sýking
- Hálsbólga
- Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)
- Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna
- Lágt gildi hemóglóbíns
- Sársauki, roði, bólga eða sár í munni
- Lystarleysi
- Uppköst
- Niðurgangur
- Ógleði
- Útbrot
- Húðflögnun
- Óeðlilegar niðurstöður blóðþróa 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, 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
- Heillaslag
- Heilablóðfall af völdum stíflu í slagæð
- Blæðing innan höfuðkúpu
- Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)
- Hjartaáfall
- Þrenging eða stífla í kransæðum
- Óeðlilegur hjartsláttur
- Skert blóðflæði til útlima
- 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, 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 (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)
- Sjálfsofnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blóðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið
- Bólga í húð sem einkennist af vökvaþylltum 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 að 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 nýrnapiplur

Þú gætir fengið 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 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 Pemetrexed Sandoz

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blönduð lausn og innrennslislausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna af Pemetrexed Sandoz í 4 daga við 2-8°C og í 4 daga við hitastig lægra en 25°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausna af Pemetrexed Sandoz í 4 daga við 2-8°C og í 2 daga við hitastig lægra en 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni ætti að nota blönduna samstundis. Ef hún er ekki notuð samstundis er geymsla og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8°C, nema blöndunin/þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Ekki nota lyfið ef agnir eða litabreytingar sjást.

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

6. Þakkningar og aðrar upplýsingar

Pemetrexed Sandoz inniheldur

Virka efnið er pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Hvert hettuglas með stofni inniheldur 100 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Hvert hettuglas með stofni inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Hvert hettuglas með stofni inniheldur 1000 mg af pemetrexed (sem dínatríum).

Eftir blöndun inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexed.

Önnur innihaldsefni eru mannítól, saltsýra (til að stilla pH) og natríum hýdroxíð (til að stilla pH) (sjá kafla 2 „Pemetrexed Sandoz inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Pemetrexed Sandoz og pakkningastærðir

Pemetrexed Sandoz er stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn í hettuglasi úr gleri. Það er hvítt til fölgult frostþurrkað duft.

Hver pakkning af Pemetrexed Sandoz inniheldur eitt Pemetrexed Sandoz hettuglas með plastfilmu til varnar og inniheldur 100 mg, 500 mg eða 1000 mg af pemetrexed.

Markaðsleyfishafi

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austurríki

Framleiðandi

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Austurríki

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austurríki

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slóvenía

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. „Никола Вапцаров“ No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000
a

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizácia zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

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

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:
Blandið hvert 1000 mg hettuglas með 40 ml af natríumklóríði 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 fölgul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynning er nauðsynleg fyrir gjöf.**
4. Viðeigandi magn blandaðrar pemetrexed lausnar verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn (án rotvarnarefna) og gefið í innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er tilbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Pemetrexed er ósamrýmanlegt þynningarlausnum sem innihalda kalsíum, þar á meðal Ringers-innrennslislausnum sem innihalda laktat og öðrum Ringers-innrennslislausnum.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einnota. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum verður að farga í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed stungulyfs, lausnar. Mælt er með notkun hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vel með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur 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. Leki úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.