

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Hexal 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 25 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg pemetreksediä (pemetreksedidinaatriumhemipentahydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 2,78 mg (0,12 mmol) natriumia.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 50 mg propyleeniglykolia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 11,12 mg (0,5 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 0,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg propyleeniglykolia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 55,6 mg (2,4 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg propyleeniglykolia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 111,2 mg (4,8 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 2 000 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai keltainen tai vihertävänkeltainen liuos.

Liuos ei sisällä hiukkasia.

Konsentraatin pH on 8,0–9,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooma

Pemetrexed Hexal on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiahoitoa, ja kun

leikkaushoito ei ole mahdollinen.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Pemetrexed Hexal on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Pemetrexed Hexal on tarkoitettu monoterapiana ylläpitohoidoksi välittömästi platinapohjaisen kemoterapian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen, histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka ei ole edennyt ensilinjan hoitosykliden jälkeen (ks. kohta 5.1).

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

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Pemetrexed Hexal -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetreksedin suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion päättymisen jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Potilaille pitää antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen sisplatiinin antoa ja/tai sen jälkeen (ks. tarkat annosteluohjeet sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Hexal -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, pemetreksedin suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

Ihoreaktioiden ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen vähentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidin tulee vastata 4 mg:n deksametasoniannosta suun kautta kahdesti päivässä (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksedihoitoa saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B₁₂-vitamiini-injektio (1 000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B₁₂-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta täydellinen verenkuvasta, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat

arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuman on oltava ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiiri) tai vaikeimman ei-hematologisen toksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan varmistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan hoitoa jatketaan taulukoissa 1, 2 ja 3 annettujen suositusten mukaisesti. Nämä suositukset pätevät, kun Pemetrexed Hexal -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

Taulukko 1. Pemetrexed Hexal -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus

Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiiri) $< 500/\text{mm}^3$ ja trombosyyttimäärän alin arvo $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo $< 50\,000/\text{mm}^3$ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo $< 50\,000/\text{mm}^3$ ja potilaalla on verenvuoto ^a riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini)

^a Vastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuuskriteeristön (Common Toxicity Criteria, CTC) (versio 2.0; NCI 1998) verenvuodon CTC-astetta ≥ 2 .

Jos potilaalle kehittyy vähintään asteen 3 ei-hematologista toksisuutta (paitsi neurotoksisuus), Pemetrexed Hexal -hoito tulee keskeyttää, kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

Taulukko 2. Pemetrexed Hexal -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}

	Pemetreksediannos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
Mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus lukuun ottamatta mukosiittia	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Mikä tahansa ripuli (asteesta riippumatta), joka vaatii sairaalahoitoa, tai asteen 3 tai 4 ripuli	75 % aiemmasta annoksesta	75 % aiemmasta annoksesta
Asteen 3 tai 4 mukosiitti	50 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

^b Paitsi neurotoksisuus

Mikäli neurotoksisuutta esiintyy, Pemetrexed Hexal -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Taulukko 3. Pe metrexed Hexal -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus

CTC:n aste ^a	Pemetreksediannos (mg/m ²)	Sisplatiiniannos (mg/m ²)
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

^a National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

Pemetrexed Hexal -hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy hematologista tai ei-hematologista asteen 3 tai 4 toksisuutta sen jälkeen, kun annosta on pienennetty kahdesti. Hoito lopetetaan välittömästi, jos potilaalle kehittyä asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla olisi suurempi haittatapahtumien riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen pienentämistä suositellaan kaikille potilaille.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää pemetreksediä pediatrien potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat (standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA-seerumipuhdistusmenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus)

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen pienentämistä suositellaan kaikille potilaille. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa; tästä syystä pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

ASAT-, ALAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen sekä pemetreksedin farmakokinetiikan välillä ei havaittu yhteyttä. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, kuten bilirubiini $> 1,5$ x normaaliarvon yläraja ja/tai aminotransferaasit $> 3,0$ x normaaliarvon yläraja (ei maksametastaaseja) tai $> 5,0$ x normaaliarvon yläraja (maksametastaaseja), ei kuitenkaan ole erityisesti tutkittu.

Antotapa

Laimennettuna laskimoon

Ennen Pemetrexed Hexal -valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoitimet, ks. kohta 6.6.

Pemetrexed Hexal annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoidosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Pemetreksedi voi lamata luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8). Myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja trombosyyttiarvo tasolle $\geq 100\,000$ solua/mm³. Myöhempien syklien kohdalla annoksen pienentäminen tehdään edellisen syklin absoluuttisen neutrofiilimäärän alimman arvon, trombosyyttiarvon ja vaikeimman ei-hematologisen toksisuuden perusteella (ks. kohta 4.2).

Foolihappo- ja B₁₂-vitamiiniesilääkityksen jälkeen ilmoitettiin vähemmän toksisuutta sekä asteen 3/4 hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden (kuten neutropenia, kuumeinen neutropenia ja asteen 3/4 neutropenia, johon liittyi infektio) vähenemistä. Siksi kaikille pemetreksedihoitoa saaville potilaille annetaan foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia profylaktisesti hoitoon liittyvän toksisuuden vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät saaneet kortikosteroidia esilääkityksenä. Deksametasoni (tai vastaava) esilääkityksenä voi pienentää ihoreaktioiden ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole tutkittu riittävästi. Siksi pemetreksedin käyttöä ei suositella potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min (ks. kohta 4.2).

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min), tulee välttää steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kuten ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon ($> 1,3$ g/vrk) ottamista 2 päivänä ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivänä pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joille voidaan aloittaa pemetreksedihoito, tulee keskeyttää pitkän puoliintumisaajan omaavien steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ottaminen vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivän ajaksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Vakavia munuaisiin kohdistuvia haittatapahtumia mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta on ilmoitettu liittyneen pemetreksedihoitoon sekä käytettäessä sitä ainoana lääkkeenä että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Monilla potilailla, joille ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoille altistavia vaaratekijöitä kuten dehydraatio tai entuudestaan korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnevroosista, kun pemetreksediä on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat tapahtumista korjautuivat, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnevroosin, munuaistoiminnan heikkenemisen ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden ja löydösten (esim. hypernatremian) varalta.

Kolmannen tilan nestekertymien (esim. pleuraeffuusio, askites) vaikutus pemetreksediin ei ole täysin selvillä. Faasin 2 pemetrekseditutkimuksessa 31 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain ja stabiili kolmannen tilan nestekertymä, ei ilmennyt eroja pemetreksedin annoksen mukaan vakioituissa plasmapitoisuuksissa eikä puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut kolmannen tilan nestekertymää. Näin ollen kolmannen tilan nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmähoidolla on gastrointestinaalista toksisuutta, ja vaikeaa nestehukkaa on havaittu. Siksi potilaille tulee antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja/tai sen jälkeen.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivoverisuonitapahtumia, on raportoitu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, ja yleensä ne ovat esiintyneet jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Immuunivasteen heikentyminen on syöpäpotilailla yleistä. Siksi elävien, heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoinnista koskevaa neuvontaa ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoa aikana (ks. kohta 4.6).

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoitoa jälkeen. Näiden potilaiden suhteen tulee olla erityisen valppaana. Lisäksi tulee olla varovainen, kun käytetään muita sädeherkistäjiä.

Sädehoidon myöhäisreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa viikkoja tai vuosia aikaisemmin.

Pemetrexed Hexal 100 mg (4 ml:n injektio-pullo):

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä lääkevalmiste sisältää 200 mg propyleeniglykolia per injektio-pullo.

Pemetrexed Hexal 500 mg (20 ml:n injektio-pullo):

Tämä lääkevalmiste sisältää 55,6 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä lääkevalmiste sisältää 1 000 mg propyleeniglykolia per injektio-pullo.

Pemetrexed Hexal 1 000 mg (40 ml:n injektio-pullo):

Tämä lääkevalmiste sisältää 111,2 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä lääkevalmiste sisältää 2 000 mg propyleeniglykolia per injektio-pullo.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulussuodatuksen kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden käyttö (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit, platinayhdisteet, siklosporini) voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiinipuhdistumaa tulee tarpeen mukaan seurata huolellisesti.

Muiden tubulusten kautta erittyvien aineiden (esim. probenesidi, penisilliini) samanaikainen käyttö voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti pemetreksedin kanssa. Kreatiinipuhdistumaa tulee tarpeen mukaan seurata huolellisesti.

Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiinipuhdistuma ≥ 80 ml/min), isot annokset steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, kuten ibuprofeeni $> 1\ 600$ mg/vrk) ja asetyylisalisyliihappoa ($\geq 1,3$ g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin haittatapahtumia. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, jos pemetreksedin kanssa käytetään samanaikaisesti suuria annoksia NSAID-läkkeitä tai asetyylisalisyliihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma 45–79 ml/min), samanaikaisen suuriannoksen NSAID-läkkeen (kuten ibuprofeeni) tai asetyylisalisyliihapon käyttöä pemetreksedin kanssa tulee välttää 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivänä pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin tai rofekoksibin, ja pemetreksedin yhteiskäytön vaikutuksista ei ole tietoa. Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, tulee keskeyttää näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö vähintään 5 päiväksi ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivän ajaksi ja vähintään 2 päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos NSAID-lääkkeiden ja pemetreksedin samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden, erityisesti myelosuppression ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden, varalta.

Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi CYP3A:n, CYP2D6:n, CYP2C9:n ja CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden metabolista puhdistumaa.

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset:

Syöpäpotilailla on suurentunut tromboosiriski, joten antikoagulanttihoitoa annetaan usein. Suuret yksilökohtaiset vaihtelut koagulaatiotilauksessa tautien aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syövän kemoterapian mahdolliset yhteisvaikutukset vaativat tiheämpää INR-arvon seurantaa, mikäli potilaalle päätetään antaa oraalista antikoagulanttihoitoa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pemetreksedin käytöstä raskaana oleville naisille. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin raskaudenaikaisen käytön epäillään voivan aiheuttaa vakavia syntymävikoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja äidin tarpeita ja sikiölle koituvaa riskiä on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, eikä imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava pemetreksedihoitoon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoinnista koskevaa neuvontaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoitossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsuppressio ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombosytopeniana. Ruoansulatuskanavaan liittyviä vaikutuksia ovat ruokahalun puute, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, faryngiitti, mukosiitti ja stomatiitti. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonnut aminotransferaasit, hiusten lähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infekti/sepsis ja neuropatia. Harvinaisiin tapahtumiin kuuluvat Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 168 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, sekä 163 mesoteliomapotilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää sisplatiinia. Molemmissa hoitoryhmissä näille potilaille, jotka eivät olleet saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa, annettiin täydet annokset foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Haittavaikutuksen arvioitu yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevasti jokaisessa yleisyysryhmässä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 168)		Sisplatiini (N = 163)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili-/granulosyyttiarvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosyyttiarvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyyttiarvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleinen	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleinen	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oksentelu	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatiitti/faryngiitti	23,2	3,0	6,1	0,0
		Pahoinvointi	82,1	11,9	76,7	5,5
		Ruokahaluttomuus	20,2	1,2	14,1	0,6
		Ummetus	11,9	0,6	7,4	0,6
	Yleinen	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kreatiniinin nousu	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatiniinipuhdistuman lasku**	16,1	0,6	17,8	1,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	47,6	10,1	42,3	9,2

* Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2) lukuun ottamatta termiä ”kreatiniinipuhdistuman lasku”.

** Joka on johdettu termistä ”muu munuaisperäinen/urogenitaalinen”.

*** National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vaikeusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tähän taulukkoon otettiin mukaan kaikki tapahtumat, jotka ylittivät 5 %:n raja-arvon ja joilla oli

ilmoittajan mielestä mahdollinen yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, pyreksia, kuumeinen neutropenia, ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen nousu, urtikaria ja rintakipu.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5% :lla 265 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä sekä foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu paikallisesti levinyt tai metastaatinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi (N = 265)		Dosetakseli (N = 276)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutrofiili-/granulosyyttiarvon lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyyttiarvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleinen	Trombosyyttiarvon lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oksentelu	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatiitti/faryngiitti	14,7	1,1	17,4	1,1
		Pahoinvointi	30,9	2,6	16,7	1,8
		Ruokahaluttomuus	21,9	1,9	23,9	2,5
	Yleinen	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT-arvon nousu	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-arvon nousu	6,8	1,1	0,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma/hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleinen	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleinen	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

* Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:sta (versio 2).

** National Cancer Institutun yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan tulee alopesian vaikeusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tähän taulukkoon otettiin mukaan kaikki tapahtumat, jotka ylittivät 5 %:n raja-arvon ja joilla oli ilmoittajan mielestä mahdollinen yhteys pemetreksediin.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio/yliherkkyys, kreatiniinin nousu, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, erythema multiforme ja vatsakipu.

Kliinisesti relevantteja CTC-toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat supraventrikulaariset rytmihäiriöt.

Kliinisesti relevantit asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedillä tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (N = 164) integroiduissa tuloksissa ja yllä kuvatussa, pelkällä pemetreksedillä tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja ALAT-nousua (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden eroista, koska vaiheen 2 tutkimukseen osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, että raskaasti aiemmin kemoterapialla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli entuudestaan maksametastaaseja ja/tai epänormaalit lähtötasoarvot maksan toimintakokeissa.

Seuraavassa taulukossa esitetään frekvenssi ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimusvalmisteseen ja joita on ilmoitettu $> 5\%$:lla 839 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ynnä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimushoitoa paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän ensimmäisenä hoitona. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini (N = 839)		Gemsitabiini/ sisplatiini (N = 830)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksi- suus (%)	Toksi- suus, kaikki asteet (%)	Asteen 3– 4 toksi- suus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili-/ granulosyyttiarvon lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiarvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyyttiarvon lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus-	Hyvin	Pahoinvointi	56,1	7,2*	53,4	3,9*

		Oksentelu	39,7	6,1	35,5	6,1
		Ruokahaluttomuus	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Ummetus	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatiitti/ nielutulehdus	13,5	0,8	12,4	0,1
		Ripuli ilman kolostomiaa	12,4	1,3	12,8	1,6
	Yleinen	Dyspepsia/närästys	5,2	0,1	5,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleinen	Ihottuma / ihon kesiminen	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kreatiniinin nousu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-arvo < 0,05 kun verrataan yhdistelmää pemetreksedi/sisplatiini yhdistelmään gemsitabiini/sisplatiini, Fisherin eksakti testi.

**Toksisuusasteet National Cancer Institutun CTC:sta (versio 2; NCI 1998).

***National Cancer Institutun yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998 mukaan tulee makuhäiriöiden ja alopesian vaikeusaste raportoida ainoastaan arvolla 1 tai 2.

Tähän taulukkoon otettiin mukaan kaikki tapahtumat, jotka ylittivät 5 %:n raja-arvon ja joilla oli ilmoittajan mielestä mahdollinen yhteys pemetreksediin ja sisplatiiniin.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: ASAT-arvon suureneminen, ALAT-arvon suureneminen, infektio, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, konjunktiviitti ja pienentynyt kreatiinipuhdistuma.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: gamma-GT-arvon suureneminen, rintakipu, rytmihäiriö ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti relevanttien toksisuustapausten sukupuolijakauma vastasi koko tutkimuspopulaation tietoja potilailla, jotka olivat saaneet sekä pemetreksediä että sisplatiinia.

Ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN: N = 663) ja jatkatussa ylläpitohoitotutkimuksessa (PARAMOUNT: N = 539) tutkittavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko pelkkää pemetreksediä tai pelkkää plaseboa. 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Seuraavassa taulukossa esitetään frekvenssi ja vaikeusaste niistä haittavaikutuksista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin > 5 %:lla potilaista. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävää foolihappo- ja B₁₂-vitamiinilisää.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys*	Tapahtuma**	Pemetreksedi*** (N = 800)		Plasebo*** (N = 402)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleinen	Leukosyyttiarvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiiliarvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleinen	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT-arvon suureneminen	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon suureneminen	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma/hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleinen	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten häiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, CTCAE = ”Common Terminology Criteria for Adverse Events”, NCI = National Cancer Institute

*Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen $\geq 10\%$, yleinen $> 5\%$ ja $< 10\%$. Tähän taulukkoon otettiin mukaan kaikki tapahtumat, jotka ylittivät 5% :n raja-arvon ja joilla oli ilmoittajan mielestä mahdollinen yhteys pemetreksediin.

**Toksisuusasteet luokiteltu NCI:n CTCAE -kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE-kriteerien version 3.0 mukaan.

***Taulukossa luetellut haittavaikutukset on koottu sekä JMEN-tutkimuksesta (pemetreksedin ylläpito, N = 663) että PARAMOUNT-tutkimuksesta (pemetreksedin jatkettu ylläpito, N = 539).

****Munuaisten häiriöihin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulussuodatusnopeus, munuaisten vajaatoiminta ja muu munuaisperäinen/urogenitaalinen.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (mikä tahansa CTC:n toksisuusaste), joita ilmoitettiin $\geq 1\%$:lla ja $\leq 5\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: kuumeinen neutropenia, infektio, verihutaleiden vähenemä, ripuli, ummetus, alopesia, pruritus/kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pinnan sairaus (myös sidekalvotulehdus), suurentunut kyyneleritys, heitehuimaus ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (CTC), joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: allergiset reaktiot/yliherkkyys, erythema multiforme, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoveritulppa.

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedihoitoon satunnaistetuilta potilailta (N = 800). Haittavaikutusten ilmaantuvuutta arvioitiin ≤ 6 sykliä pemetreksediä ylläpitoitona saaneilla potilailla (N = 519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemetreksediä (N = 281). Kaikkien (kaikki toksisuusasteet) haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi pitemmän altistuksen myötä. Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvän asteen 3/4 neutropenian ilmaantuvuuden todettiin suurenevan merkitsevästi pemetreksedialtistuksen pitkittyessä (≤ 6 sykliä: 3,3 %, > 6 sykliä: 6,4 %: p = 0,046). Pitkäkestoisemmän altistuksen yhteydessä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa muissa yksittäisissä asteen 3/4/5 haittavaikutuksissa.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia ja serebrovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, angina pectoris, aivoverisuonitapahtumat ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, yleensä jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön aikana. Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia havaittiin, oli ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu harvinaisia, mahdollisesti vakavia hepatiittitapauksia.

Pansytopeniaa on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana.

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin koliittia (myös suoliston ja peräsuolen verenvuoto, joskus kuolemaan johtava, sekä suolen perforaatio, suolen nekroosi ja umpisuolen tulehdus [tyfliitti]).

Kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin interstitiaalista pneumoniittia, johon liittyi hengitysvajaus, joskus kuolemaan johtava.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvoin turvotusta.

Pemetreksedin kliinisten tutkimusten aikana on ilmoitettu melko harvoin esofagiittia/säteilyesofagiittia.

Pemetreksedin kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena sepsistä, joskus jopa kuolemaan johtavia tapauksia.

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu melko harvoin, kun pemetreksediä on käytetty joko ainoana lääkkeenä tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

Sädepneumoniittia on ilmoitettu melko harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen pemetreksedihoitoa, sen aikana tai pemetreksedihoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on ilmoitettu harvoin aiempaa sädehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Perifeerisiä iskemiatapauksia on ilmoitettu melko harvoin; ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet ääreisosien nekroosiin.

Ihon rakkuloitumista on ilmoitettu harvoin, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiamia.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon. Verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infekti- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, trombosytopenia, mukosiitti, sensorinen polyneuropatia ja ihottuma. Odotettavissa oleviin yliannostuskomplikaatioihin kuuluu luuydinsuppressio, joka ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Lisäksi voi esiintyä infektioita, joihin voi liittyä kuumetta, ripulia ja/tai mukosiittia. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja pitää seurata ja antaa tukihoidoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä tulee harkita pemetreksediyliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, foolihappoanalogit, ATC-koodi: L01BA04

Pemetreksedi on monikohteinen antifolaattisyöpälääke, joka vaikuttaa häiritsemällä solun replikaation kannalta välttämättömiä, folaatista riippuvia metabolisia prosesseja.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että pemetreksedi käyttäytyy monikohteisen antifolaatin tavoin estämällä tymidylaattisyntaasia (TS), dihydrofolaattireduktaasia (DHFR) ja glysinamidiribonukleotidiformyylitransferaasia (GARFT), jotka ovat välttämättömiä folaatista riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä pelkistetyn folaatin kuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folylylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamaatioineilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset

viitelääkevalmisteeseen, joka sisältää pemetreksediä, käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hyväksytyissä käyttöaiheissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kliininen teho

Mesotelioma

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

Tutkimuksen aikana potilaiden hoitoon lisättiin pieniannoksinen foolihappo ja B₁₂-vitamiinilisä toksisuuden vähentämiseksi. Tämän tutkimuksen ensisijaisen analyysin potilaspopulaatioon otettiin kaikki potilaat, jotka satunnaistettiin hoitoryhmään ja saivat tutkimuslääkettä (satunnaistetut ja hoidetut). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimuslääkityksen ajan (täyden vitamiinilisän saaneet). Yhteenveto näistä tehoanalyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesoteliomassa

Te hoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 226)	Sisplatiini (N = 222)	Pemetreksedi/sisplatiini (N = 168)	Sisplatiini (N = 163)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 % CI)	12,1 (10,0–14,4)	9,3 (7,8–10,7)	13,3 (11,4–14,9)	10,0 (8,4–11,9)
Log-rank-p-arvo*	0,020		0,051	
Kasvaimen etenemiseen kuluneen ajan mediaani (kk) (95 % CI)	5,7 (4,9–6,5)	3,9 (2,8–4,4)	6,1 (5,3–7,0)	3,9 (2,8–4,5)
Log-rank-p-arvo*	0,001		0,008	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (kk) (95 % CI)	4,5 (3,9–4,9)	2,7 (2,1–2,9)	4,7 (4,3–5,6)	2,7 (2,2–3,1)
Log-rank-p-arvo*	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprocentti** (95 % CI)	41,3 % (34,8–48,1)	16,7 % (12,0–22,2)	45,5 % (37,8–53,4)	19,6 % (13,8–26,6)
Fisherin eksakti p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

* p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

**Pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä satunnaistetut ja hoidetut (N = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (N = 167).

Keuhkosyövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliomaan liittyvien kliinisesti relevanttien oireiden (kipu ja hengenahdistus) suhteen pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden ryhmään (218 potilasta). Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välinen ero johtui siitä, että keuhkojen toiminta parani

pemetreksedi/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä ajan mittaan.

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m² tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprocentti oli 14,1 %.

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, toisen linjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaatinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedihoitoa saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT N = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia saaneilla potilailla (ITT N = 288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluihin keuhkosyövän histologian merkitystä kokonaiselossaoloaikaan kohdistuneeseen hoitovaikutukseen, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin dosetakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluihin keuhkosyöpää, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen (N = 399; 9,3 versus 8,0 kuukautta, korjattu hasardisuhde (HR) = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p = 0,047). Dosetakseli tehoi paremmin potilaille, joilla oli levyepiteelikarsinoma (N = 172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu hasardisuhde = 1,56; 95 % luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu kliinisesti relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilin suhteen.

Rajalliset kliiniset tiedot erillisestä, kontrolloidusta, satunnaistetusta vaiheen 3 kliinisestä tutkimuksesta viittaavat siihen, että tulokset, jotka kuvaavat pemetreksedin tehoa (OS, PFS), ovat samanlaiset riippumatta siitä, onko potilas saanut aikaisemmin hoitoa dosetakselilla (N = 41) vai ei (N = 540).

Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – ITT-populaatio

	Pemetreksedi	Dosetakseli
Elossaoloaika (kk)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediaani (m)	8,3	7,9
• 95 % CI mediaanille	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI HR-arvolle	(0,82–1,20)	
• Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
Progressiivapaa elinaika (PFS) (kk)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediaani	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82–1,16)	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediaani	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71–0,997)	
Vaste (n: vastearvioitu)	(N = 264)	(N = 274)
• Vasteprocentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

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

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (AC) yhdistelmään gemitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaatinen (asteen IIIB tai

IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (intention to treat [ITT] -populaation N = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation N = 863) mitattuna kokonaiselossaoloajalla (korjattu hasardisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

Primaarinen tehon analyysi toteutettiin ITT-populaatiossa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi toteutettiin lisäksi tutkimussuunnitelmaa vastaavien (Protocol Qualified, PQ) potilaiden populaatiossa. Kun tehokkuusanalyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että AC-hoito on vähintään samanveroinen kuin GC-hoito (non-inferiority).

Progressiivapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvasteosuus (overall response rate) olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu hasardisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15), ja kokonaisvasteosuus oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,0) hoitoryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0–31,4) hoitoryhmässä gemsitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

Analysoitaessa ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

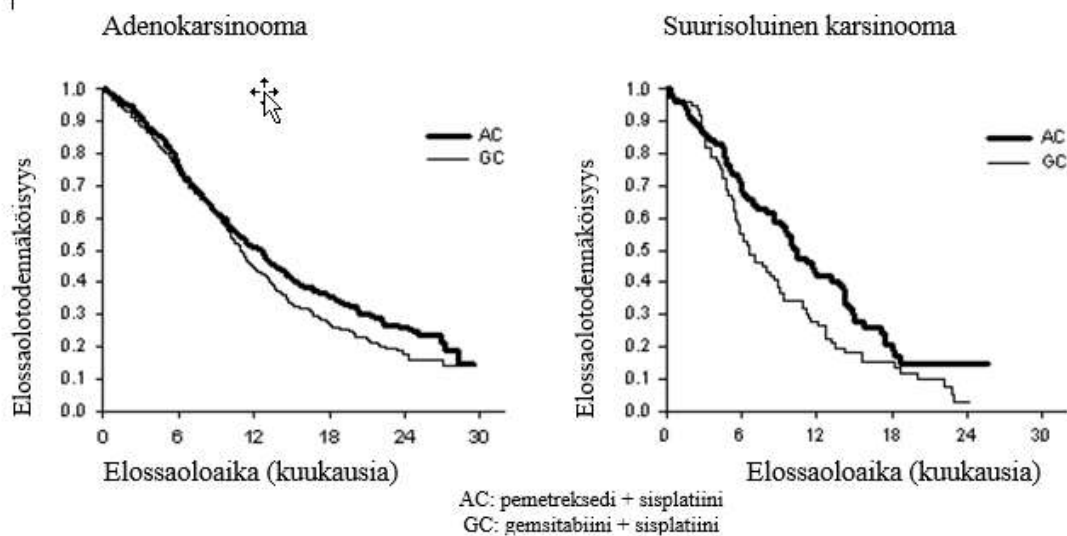
Teho: pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)		Korjattu hasardisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus, p-arvo		
	Pemetreksedi + sisplatiini	Gemsitabiini + sisplatiini				
ITT-populaatio (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N = 862	10,3 (9,6–10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarsinooma (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2–11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisolainen (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Muu (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelisolu (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Lyhenteitä: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitokompleksi; N = populaation kokonaismäärä.

^a Tilastollisesti merkitsevä hoitojen samanarvoisuuden (non-inferiority) suhteen, sillä hasardisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645, joka on non-inferiorityä osoittava raja-arvo (p < 0,001).

Kaplan–Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo histologia-alaryhmittäin



Erilaisten histologisten alaryhmien välillä ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä eroja verrattaessa pemetreksedi + sisplatiinihoidon turvallisuusprofiilia.

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ylläpitohoito

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpito-hoidon (N = 441) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (N = 222). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin myös parasta mahdollista tukihoidoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, joihin kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliiniin tai dosetakseliiniin. Pemetreksedi ei ollut mukana ensilinjan yhdistelmähoidoissa. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ECOG-luokituksessa. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sairauden etenemisen toteamiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin ensilinjan hoidon (induktiohoidon) päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaiden ylläpito-hoidon mediaanikesto oli 5 sykliä pemetreksediryhmässä ja 3,5 sykliä plaseboryhmässä. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedisykliä kokonaan.

Tutkimukselle asetettu ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (N = 581, riippumattoman tahon arvioima populaatio, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4,0 kuukautta ja plasebohaarassa 2,0 kuukautta) (hasardisuhde 0,60, 95 % CI: 0,49–0,73, $p < 0,00001$). Potilaista otettujen kuvantamistutkimusten riippumattoman tahon arviointi vahvisti tutkijoiden arvion progressiovapaasta elossaoloajasta. Kokonaiselossaoloajan mediaani koko populaatiossa (N = 663) oli 13,4 kuukautta pemetreksedihaarassa ja 10,6 kuukautta plasebohaarassa, hasardisuhde 0,79 (95 % CI: 0,65–0,95, $p = 0,01192$).

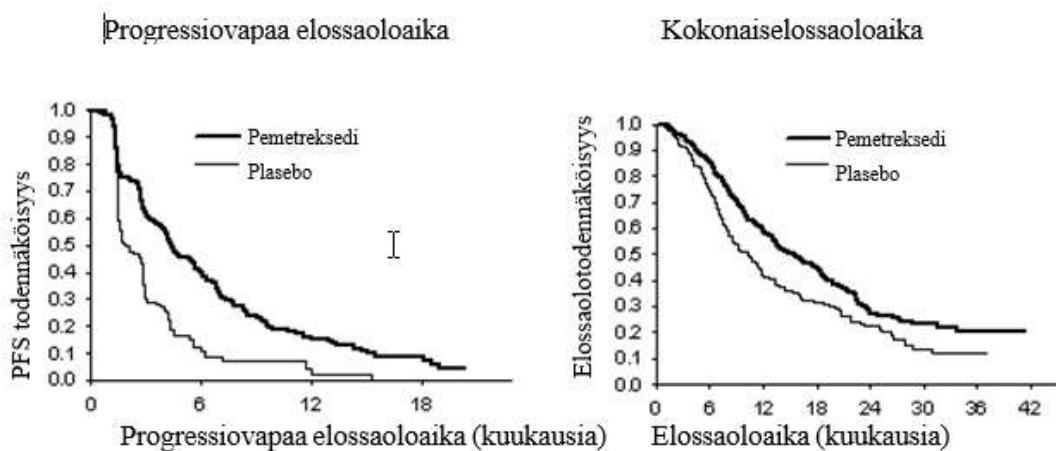
Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (N = 430, riippumattoman tahon arviointi), PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, hasardisuhde 0,47, 95 % CI: 0,37–0,60, $p = 0,00001$. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (N = 481), kokonaiselossaoloajan

mediaani oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (hasardisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88, p = 0,002). Kun mukaan otetaan induktiovaiheen hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kokonaiselossaoloajan mediaani oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (hasardisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88, p = 0,002).

Histologialtaan levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiivapaassa elinajassa (PFS) ja kokonaiselossaoloajassa (OS) saadut tulokset eivät viittaa pemetreksedin paremmuuteen plaseboon nähden.

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

JMEN: Kaplan–Meierin kuvaajat: Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), pemetreksedi vs. plasebo potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC)



PARAMOUNT

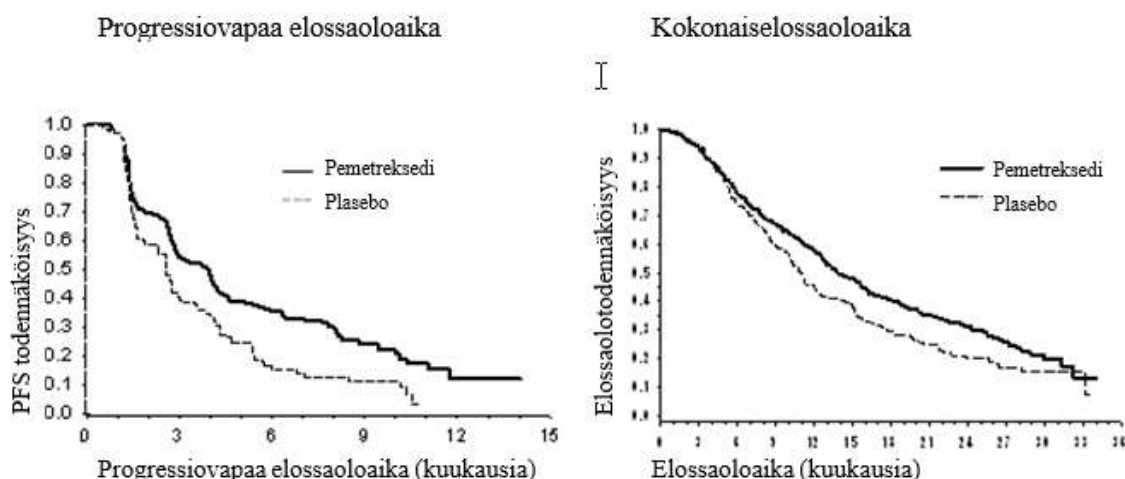
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (N = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (N = 180) jatkettua ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat myös parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai metastoittainen (aste IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksediä + sisplatiinia induktiohoitona sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täydellinen tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini -induktihoitoon ja 51,9 %:lla oli vasteena stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini -induktiohoidon alusta ylläpitoaloiutukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon (induktiohoidon) päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmissä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti ensisijaisen päätetapahtumansa ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiivapaaseen elinajaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat N = 472, mediaanit pemetreksedillä 3,9 ja plasebolla 2,6 kuukautta) (hasardisuhde 0,64, 95 % CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Riippumattoman tahon toteuttama potilaskuvien arviointi vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiivapaasta elinajasta. Satunnaistetuilla potilailla ensilinjan pemetreksedi + sisplatiini -induktiohoidon alusta mitattuna tutkijoiden arvioiman progressiivapaan elinajan mediaani oli pemetreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla

5,6 kuukautta (hasardisuhde 0,59, 95 % CI = 0,47–0,74).

Pemetreksedi/sisplatiini -induktioidon (4 sykliä) jälkeen pemetreksedihoitoaarassa kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, hasardisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaaran potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava osuus plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemetreksedin suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (alaryhmien määrittelyperusteina olivat mm. taudin levinneisyysaste, induktiohoidon vaste, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaikaa ja progressiovapaata elossaoloaikaa tarkastelevissa analyyseissa. Pemetreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Ensilinjan pemetreksedi/sisplatiini -induktioidon alusta laskettuna mediaani kokonaiselossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (hasardisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä hoitoa sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaarassa potilaista.

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



Pemetreksediylläpitohoidon turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä JMEN- että PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m² kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m². *In vitro* -tutkimusten mukaan pemetreksedi sitoutuu plasman proteiineihin noin 81-prosenttisesti. Eriasteinen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut sitoutumiseen merkittävästi. Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Pemetreksedi erittyy pääasiassa virtsaan. Annoksesta 70–90 % erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pemetreksedi erittyy aktiivisesti OAT3:n (organic anion transporter-3) kautta. Pemetreksedin systeeminen kokonaispuhdistuma on 91,8 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min). Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevat suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosykliden ajan.

Samanaikainen sisplatiinin käyttö ei vaikuta pemetreksedin farmakokinetiikkaan. Suun kautta annettava foolihappo ja lihakseen annettava B₁₂-vitamiinilisä eivät vaikuta pemetreksedin

farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pemetreksedin anto tiineille hiirille aiheutti sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä, sikiöiden painon pienenemistä, joidenkin luustorakenteiden luutumishäiriöitä ja suulakihalkiota.

Pemetreksedin anto uroshiirille aiheutti lisääntymistoksisuutta, joka ilmeni hedelmällisyyden heikkenemisenä ja kivesatrofiana. Beaglekoirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektioina 9 kuukauden ajan, havaittiin kiveslöydöksiä (siemenepiteelin degeneraatio/nekroosi). Tämä viittaa siihen, että pemetreksedi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä. Naaraiden hedelmällisyyttä ei tutkittu.

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumtiosulfaattipentahydraatti (E539)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöön)
Natriumhydroksidi (E524) (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pemetreksedi on fysikaalisesti yhteensopimaton kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamiskerran jälkeen

100 mg:n injektiopullo

Valmiste on käytettävä heti. Mahdollisesti käyttämättä jäävä valmiste on hävitettävä.

500 mg:n injektiopullo ja 1 000 mg:n injektiopullo

Valmisteen on osoitettu säilyvän 7 vuorokauden ajan, kun se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käsittely ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimentamisen jälkeen

100 mg:n injektiopullo

Valmiin infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän 3 vuorokauden ajan jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa

valolta suojattuna.

500 mg:n injektiopullo ja 1 000 mg:n injektiopullo

Valmiin infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän 7 vuorokauden ajan huoneenlämmössä valolta suojattuna ja 14 vuorokauden ajan jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käsittely ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kirkas, väritön tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa bromobutyylikumitulppa ja alumiininen puristuskorkki, jossa irrotettava vaaleansininen muovisuojus.

Yksi injektiopullo sisältää 4 ml, 20 ml tai 40 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Yhdessä pakkauksessa on 1 injektiopullo (jossa on mahdollisesti suojuus).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pemetreksediliuokset on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

1. Pemetreksedin laimentamisessa laskimoinfuusiota varten on käytettävä aseptistä tekniikkaa.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Hexal -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Asianmukainen tilavuus pemetreksedikonsentraattia jatkolaimennetaan 100 ml:n tilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) ja annetaan laskimoinfuusiona 10 minuutin kuluessa.
4. Edellä mainittujen ohjeiden mukaisesti valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet: Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja valmistelussa on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos pemetreksediliuosta joutuu iholle, pese iho heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos pemetreksediliuosta joutuu limakalvoille, huuhto ne huolellisesti vedellä. Pemetreksedi ei aiheuta rakkuloita. Pemetreksedin ekstravasaatioon ei ole mitään spesifistä vasta-ainetta. Muutamia pemetreksedin ekstravasaatiotapauksia on ilmoitettu, mutta tutkija ei pitänyt niitä vakavina. Kuten muidenkin ei-rakkuloita-aiheuttavien aineiden kohdalla,

ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37193

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Hexal 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 25 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Varje 40 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2,78 mg (0,12 mmol) natrium.

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg propylenglykol.

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 11,12 mg (0,5 mmol) natrium, motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 200 mg propylenglykol.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 55,6 mg (2,4 mmol) natrium, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg propylenglykol.

Varje 40 ml injektionsflaska innehåller 111,2 mg (4,8 mmol) natrium, motsvarande 6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Varje 40 ml injektionsflaska innehåller 2 000 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till gul eller grön gul lösning.

Lösningen är partikelfri.

Koncentratets pH-värde är 8,0–9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Maligt pleuramesoteliom

Pemetrexed Hexal används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapi-naiva patienter med icke-resektabelt, maligt pleuramesoteliom.

Icke-småcellig lungcancer

Pemetrexed Hexal används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Hexal används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Hexal används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

Detta läkemedel är endast avsett för behandling av vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administrering av Pemetrexed Hexal får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Pemetrexed Hexal i kombination med cisplatin

Den rekommenderade dosen av pemetrexed är 500 mg/m² kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m² kroppsytta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna skall behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatininfusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatinens produktresumé.)

Pemetrexed Hexal som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen av pemetrexed 500 mg/m² kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

Premedicinering

För att minska incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner skall en kortikosteroid ges dagen före, samma dag som och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna skall inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra skall intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra skall sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna skall också erhålla en intramuskulär injektion av B₁₂-vitamin (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande B₁₂-vitamininjektioner kan ges på samma dag som pemetrexed.

Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inklusive differential- och trombocyträkning, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall blodkemiprover tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ och trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.

Kreatininclearance skall vara ≥ 45 ml/min.

Totalbilirubin skall vara $\leq 1,5$ gånger övre normalvärdet. Alkaliskt fosfat, aspartataminotransferas

(ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara ≤ 3 gånger övre normalvärdet. Värdet på alkaliskt fosfatas, ASAT och ALAT som är ≤ 5 gånger övre normalvärdet är acceptabla vid tumörens engagemang i levern.

Dosanpassning

Dosanpassningen skall vid start av efterföljande cykel grunda sig på de lägsta blodvärdena eller maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen skall behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi med pemetrexed och för kombinationsbehandling med cisplatin.

Tabell 1. Dosanpassning för Pemetrexed Hexal (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – hematologisk toxicitet

Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter $< 500/\text{mm}^3$ och lägsta värde på trombocyter $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75 % av tidigare dos (både pemetrexed och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\ 000/\text{mm}^3$ oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	75 % av tidigare dos (både pemetrexed och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\ 000/\text{mm}^3$ med blödning ^a , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	50 % av tidigare dos (både pemetrexed och cisplatin)

^a I överensstämmelse med definitionen på CTC blödning av grad ≥ 2 enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet \geq grad 3 (undantaget neurotoxicitet) skall Pemetrexed Hexal inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

Tabell 2. Dosanpassning för Pemetrexed Hexal (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – icke-hematologisk toxicitet^{a, b}

	Pemetrexeddos (mg/m^2)	Cisplatindos (mg/m^2)
Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositt	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller diarré av grad 3 eller 4	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Mukositt, grad 3 eller 4	50 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos

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

^b Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet rekommenderas att dosen för Pemetrexed Hexal och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

Tabell 3. Dosanpassning för Pemetrexed Hexal (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – neurotoxicitet

CTC ^a -grad	Pemetrexeddos (mg/m^2)	Cisplatindos (mg/m^2)
0–1	100 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos
2	100 % av tidigare dos	50 % av tidigare dos

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

Behandling med Pemetrexed Hexal skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras.

Äldre

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Pemetrexed Hexal för en pediatrik population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

Patienter med försämrad njurfunktion (Standard Cockcroft and Gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA-serumclearance-metod)

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance ≥ 45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data om användning av pemetrexed hos patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför skall dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

Patienter med försämrad leverfunktion

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t.ex. bilirubinvärde $> 1,5$ gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde $> 3,0$ gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller $> 5,0$ gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

Administreringsätt

Avsedd för intravenös användning efter utspädning.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Hexal, se avsnitt 6.6.

Pemetrexed Hexal bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i form av neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ och antalet trombocyter återgår till $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila granulocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet av grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni av grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och B₁₂-vitamin hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med

pemetrexed informeras om att ta folsyra och B₁₂-vitamin profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed hos patienter med kreatininclearance < 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAID-läkemedel med lång halveringstid för eliminationen från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inklusive akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienterna bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

Effekten på pemetrexed av vätskeansamling som pleurautgjutning eller ascites är inte helt utredd. En fas 2-studie med pemetrexed på 31 patienter med solida tumörer och stabil vätskeansamling visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör övervägas före pemetrexedbehandlingen men är inte nödvändig.

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har svår dehydrering observerats. Därför skall patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inklusive hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats i mindre vanliga fall i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet till följd av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

Fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen. Dessa patienter bör ges särskild uppmärksamhet och användning av andra strålnings sensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

Fall av strålning inducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tidigare.

Pemetrexed Hexal 100 mg (injektionsflaska om 4 ml):

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Detta läkemedel innehåller 200 mg propylenglykol per injektionsflaska.

Pemetrexed Hexal 500 mg (injektionsflaska om 20 ml):

Detta läkemedel innehåller 55,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta läkemedel innehåller 1 000 mg propylenglykol per injektionsflaska.

Pemetrexed Hexal 1 000 mg (injektionsflaska om 40 ml):

Detta läkemedel innehåller 111,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta läkemedel innehåller 2 000 mg propylenglykol per injektionsflaska.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer skall användas med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t.ex. probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, som ibuprofen $> 1\ 600$ mg per dag) och acetylsalicylsyra ($\geq 1,3$ g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför skall försiktighet iaktas då högre doser av NSAID-läkemedel eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAID-läkemedel (t.ex. ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAID-läkemedel med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, skall samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAID-läkemedel bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro*-studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuelle variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR

(International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinsjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övervägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet till följd av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna skall därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som aptitlöshet, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukosit och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Lista över biverkningar i tabellformat

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 168 patienter med mesoteliom som randomiserats att erhålla cisplatin och pemetrexed och 163 patienter med mesoteliom som randomiserats till att erhålla enbart cisplatin. I båda behandlingsarmarna intog de kemoterapinaiva patienterna full dos av folsyra och B₁₂-vitamin.

Frekvensangivelser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler/granulocyter	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nedgång i antal leukocyter	53,0	14,9	16,6	0,6
		Minskning av hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nedgång i antal trombocyter	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolism och nutrition	Vanliga	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sensorisk neuropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanliga	Smakförändring	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Magtarm- kanalen	Mycket vanliga	Diarré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Kräkningar	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatit/faryngit	23,2	3,0	6,1	0,0
		Illamående	82,1	11,9	76,7	5,5
		Aptitlöshet	20,2	1,2	14,1	0,6
		Förstoppning	11,9	0,6	7,4	0,6
	Vanliga	Dyspepsi	5,4	0,6	0,6	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeci	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatininförhöjning	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minskat kreatinin- clearance**	16,1	0,6	17,8	1,8
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket vanliga	Trötthet	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2 utom för termen ”minskat kreatininclearance”

**vilken ingår i CTC-termen ”renal/genitourinary other”.

***Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smakförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos $\geq 1\%$ och $\leq 5\%$ av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: njursvikt, infektion, pyrexia, neutropeni med feber, förhöjt ASAT, ALAT och GT, urtikaria och bröstsmärta.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar arytmier och motorisk neuropati.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 265 patienter som randomiserats till att erhålla enbart pemetrexed med tillägg av folsyra och B₁₂-vitamin och 276 patienter som randomiserats till att enbart erhålla docetaxel. Alla patienterna hade diagnosen lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och hade tidigare erhållit kemoterapi.

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler/granulocyter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nedgång i antal leukocyter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Minskning av hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanliga	Nedgång i antal trombocyter	8,3	1,9	1,1	0,4
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Kräkningar	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatit/faryngit	14,7	1,1	17,4	1,1
		Illamående	30,9	2,6	16,7	1,8
		Aptitlöshet	21,9	1,9	23,9	2,5
	Vanliga	Förstoppning	5,7	0,0	4,0	0,0
Lever och gallvägar	Vanliga	ALAT-förhöjning	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT-förhöjning	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag/deskvamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Vanliga	Klåda	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeci	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Allmänna	Mycket	Trötthet	34,0	5,3	35,9	5,4

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)
symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	vanliga					
	Vanliga	Feber	8,3	0,0	7,6	0,0

*Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2.

**Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos $\geq 1\%$ och $\leq 5\%$ av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: infektion utan neutropeni, neutropeni med feber, allergisk reaktion/överkänslighet, ökning av kreatinin, motorisk neuropati, sensorisk neuropati, erythema multiforme och buksmärta.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar supraventrikulär arytm.

De kliniskt relevanta laboratorievärdena med toxicitetsgrad 3 och 4 för det sammanslagna resultatet av de tre fas 2-studierna (N = 164) med enbart pemetrexed och den ovan beskrivna fas 3-studien med enbart pemetrexed var jämförbara, med undantag för neutropeni (12,8 % respektive 5,3 %) och alaninaminotransferasförhöjning (15,2 % respektive 1,9 %). Dessa skillnader berodde sannolikt på olikheter i patientpopulationen, då fas 2-studierna omfattade både kemoterapi-naiva och kraftigt förbehandlade bröstcancerpatienter med förekomst av levermetastaser och/eller onormala leverfunktionsvärden vid studiestart.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos > 5 % av 839 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och pemetrexed och 830 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och gemcitabin. Alla patienter fick studiebehandlingen som initial behandling för lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och B₁₂-vitamin.

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Minskning av hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)
		Nedgång i antal neutrofiler/ granulocyter	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Nedgång i antal leukocyter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Nedgång i antal trombocyter	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smakförändring	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Kräkningar	39,7	6,1	35,5	6,1
		Aptitlöshet	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Förstoppning	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatit/faryngit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarré utan kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanliga	Dyspepsi/halsbränna	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanliga	Utslag/deskvamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatininförhöjning	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket vanliga	Trötthet	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-värden < 0,05 vid jämförelse mellan pemetrexed/cisplatin och gemcitabin/cisplatin vid användning av Fisher's Exact test.

**Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998).

***Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smakförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant toxicitet som rapporterats hos $\geq 1\%$ och $\leq 5\%$ av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: ASAT-förhöjning, ALAT-förhöjning, infektion, neutropeni med feber, njursvikt, pyrexia, dehydrering, konjunktivit och minskad kreatininclearance.

Kliniskt relevant toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: GT-förhöjning, bröstsmärta, arytmier och motorisk neuropati.

Kliniskt relevant toxicitet med avseende på kön var hos patienter som fick pemetrexed plus cisplatin liknande den som sågs hos populationen som helhet.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos > 5 % av de 800 patienter som randomiserats till att erhålla enbart pemetrexed och de 402 patienter som randomiserats till att erhålla placebo i underhållsstudien med enbart pemetrexed (JMEN; N = 663) och fortsättningsstudien av pemetrexed underhållsbehandling (PARAMOUNT; N = 539). Alla patienterna hade diagnosen icke-småcellig lungcancer (stadium IIIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och B₁₂-vitamin.

Organsystem	Frekvens*	Biverkning**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3–4 (%)	Toxicitet alla grader	Toxicitet grad 3–4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Sänkt hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanliga	Minskat antal leukocyter	5,8	1,9	0,7	0,2
		Minskat antal neutrofiler	8,4	4,4	0,2	0,0
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående	17,3	0,8	4,0	0,2
		Aptitlöshet	12,8	1,1	3,2	0,0
	Vanliga	Kräkningar	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosit/stomatit	6,8	0,8	1,7	0,0
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ALAT (GPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Förhöjt ASAT (GOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag/deskvamation	8,1	0,1	3,7	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	24,1	5,3	10,9	0,7
	Vanliga	Smärta	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ödem	5,6	0,0	1,5	0,0
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njursjukdomar****	7,6	0,9	1,7	0,0

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; CTCAE = Common

Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; GOT = glutaminsyra-oxalättiksyraaminotransferas; GPT = glutaminsyra-pyruvatsyraaminotransferas.

*Definition av frekvensangivelser: Mycket vanliga - $\geq 10\%$; Vanliga - $> 5\%$ och $< 10\%$. I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos $> 5\%$.

**Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTCAE (version 3.0; NCI 2003).

Rapporteringsfrekvensen som anges är enligt CTCAE version 3.0.

***Den sammanslagna biverkningstabellen kombinerar resultaten från JMEN-studien av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 663) och PARAMOUNT-fortsättningsstudien av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 539).

****Kombinerad term som inkluderar förhöjt serum-/blodkreatinin, reducerad glomerulär filtrationshastighet, njursvikt och andra njur-/urogenitala symtom.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet av alla grader som rapporterats hos $\geq 1\%$ och $\leq 5\%$ av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: neutropeni med feber, infektion, nedgång i antal trombocyter, diarré, förstoppning, alopeci, klåda, feber (utan neutropeni), yttlig okulär sjukdom (inklusive konjunktivit), ökad lakrimation, yrsel och motorisk neuropati.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos $< 1\%$ av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: allergisk reaktion/överkänslighet, erythema multiforme, supraventrikulär arytmi och lungemboli.

Säkerheten utvärderades för patienter som randomiserades till att få pemetrexed (N = 800). Incidensen av biverkningar jämfördes för patienter som fått ≤ 6 cykler av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 519) och patienter som fått > 6 cykler av pemetrexed (N = 281). En ökning av antal biverkningar (alla grader) observerades vid längre tids exponering. En signifikant ökning av incidensen av neutropeni av grad 3–4 med möjligt samband med läkemedlet observerades vid längre tids exponering för pemetrexed (≤ 6 cykler: 3,3 %, > 6 cykler: 6,4 %; $p=0,046$). Ingen statistiskt signifikant skillnad i andra biverkningar av grad 3–5 konstaterades för enskilda patienter vid längre tids exponering.

Allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser har rapporterats i mindre vanliga fall i de kliniska studierna med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats tillsammans med andra cytotoxiska läkemedel. Dessa händelser har inkluderat hjärtinfarkt, angina pectoris, cerebrovaskulära händelser och transitorisk ischemisk attack. De flesta av dessa patienter hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

Sällsynta fall av hepatit, potentiellt allvarliga, har rapporterats i kliniska studier med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av pancytopeni har rapporterats i de kliniska studierna med pemetrexed.

I kliniska studier har mindre vanliga fall av kolit (inklusive intestinal och rektal blödning, ibland med dödlig utgång, tarmperforation, intestinal nekros och tyflit) rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av interstitiell pneumonit med respiratorisk insufficiens, ibland med dödlig utgång, har rapporterats i de kliniska studierna hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Esofagit/strålningsesofagit har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Sepsis, i några fall fatal, har rapporterats som en vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Under säkerhetsövervakningen efter godkännandet för försäljning har följande biverkningar rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed:

Hyperpigmentering har rapporterats som vanligt förekommande.

Mindre vanliga fall av akut njursvikt har rapporterats med pemetrexed som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutika (se avsnitt 4.4). Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros har rapporterats efter godkännandet för försäljning med okänd frekvens.

Mindre vanliga fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som tidigare fått strålbehandling (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga fall av perifer ischemi som ibland kan leda till extremitetsnekros har rapporterats.

Sällsynta fall av vesikulära tillstånd har rapporterats i form av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som var fatala i några fall.

Immunmedierad hemolytisk anemi har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Sällsynta fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Erytematösa ödem, huvudsakligen i de nedre extremiteterna, har rapporterats med okänd frekvens. Infektiösa och icke-infektiösa sjukdomar i dermis, hypodermis och/eller subkutan vävnad har rapporterats med okänd frekvens (t.ex. akut bakteriell dermo-hypodermis, pseudocellulit, dermatit).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet
Fimea, Biverkningsregistret PB55,
00034 FIMEA.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, som yttrar sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukositis förekomma. I händelse av misstänkt överdos skall patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, folsyraanaloger, ATC-kod L01BA04

Pemetrexed är en folsyraantagonist mot cancer med flera angreppspunkter. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende metaboliska processer nödvändiga för cellreplikationen avbryts.

In vitro-studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyraantagonist med flera angreppspunkter.

Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo*-biosyntesen av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet folypolyglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller pemetrexed för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken pemetrexed plus cisplatin jämfördes med cisplatin på kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom har visat att patienter som behandlats med pemetrexed och cisplatin hade en kliniskt betydelsefull överlevnadsfördel på 2,8 månader (median) jämfört med patienter som fick enbart cisplatin.

Tillägg av folsyra i låg dos och B₁₂-vitamin infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserade och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och B₁₂-vitamin under hela behandlingstiden för studien (komplett vitamintillskott) utfördes.

Resultatet av dessa analyser av effekten sammanfattas i tabellen nedan:

Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserade och behandlade patienter		Patienter med komplett vitamintillskott	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Total överlevnad i månader (median) (95 % KI)	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-värde*	0,020		0,051	
Tid till tumörprogression i månader (median) (95 % KI)	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-värde*	0,001		0,008	
Tid till behandlingssvikt i månader (95 % KI)	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-värde*	0,001		0,001	
Total responsfrekvens** (95 % KI)	41,3 % (34,8–48,1)	16,7 % (12,0–22,2)	45,5 % (37,8–53,4)	19,6 % (13,8–26,6)
Fishers exakta p-värde*	< 0,001		< 0,001	

Förkortning: KI = Konfidensintervall

*P-värde gäller jämförelse mellan behandlingsarmar

**I pemetrexed/cisplatinarmen, randomiserade och behandlade (N = 225) och patienter med komplett vitamintillskott (N = 167).

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatinarmen (212 patienter) i jämförelse med cisplatinarmen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades också. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i pemetrexed/cisplatinarmen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data om behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos om 500 mg/m² har studerats på 64 kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat-population N = 283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT N = 288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed. En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (N = 399, 9,3 mot 8,0 månader, justerad HR (Hazard Ratio; hazardkvot) = 0,78; 95 % KI = 0,61–1,00, p = 0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (N = 172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR = 1,56; 95 % KI = 1,08–2,26, p = 0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata (total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid) för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (N = 41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (N = 540).

Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT-population

	Pemetrexed	Docetaxel
Överlevnadstid (månader)	(N = 283)	(N = 288)
• Median (m)	8,3	7,9
• 95 % KI för median	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
• HR	0,99	
• 95 % KI för HR	(0,82–1,20)	
• Non-inferiority p-värde (HR)	0,226	
Progressionsfri överlevnadstid (månader)	(N = 283)	(N = 288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95 % KI)	0,97 (0,82–1,16)	
Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader)	(N = 283)	(N = 288)
• Median	2,3	2,1
• HR (95 % KI)	0,84 (0,71–0,997)	
Respons (n: kvalificerad för respons)	(N = 264)	(N = 274)
• Responsfrekvens (%) (95 % KI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabil sjukdom (%)	45,8	46,4

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = hazardkvot; ITT = intent to treat; N = total populationsstorlek

Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En randomiserad, öppen, fas 3 multicenterstudie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (stadium IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat N = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primärt effektmått och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT N = 863) med avseende på total överlevnad (justerad hazardkvot 0,94; 95 % KI 0,84–1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrexed plus cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerad hazardkvot 1,04; 95 % KI 0,94–1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3–33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0–31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1 725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

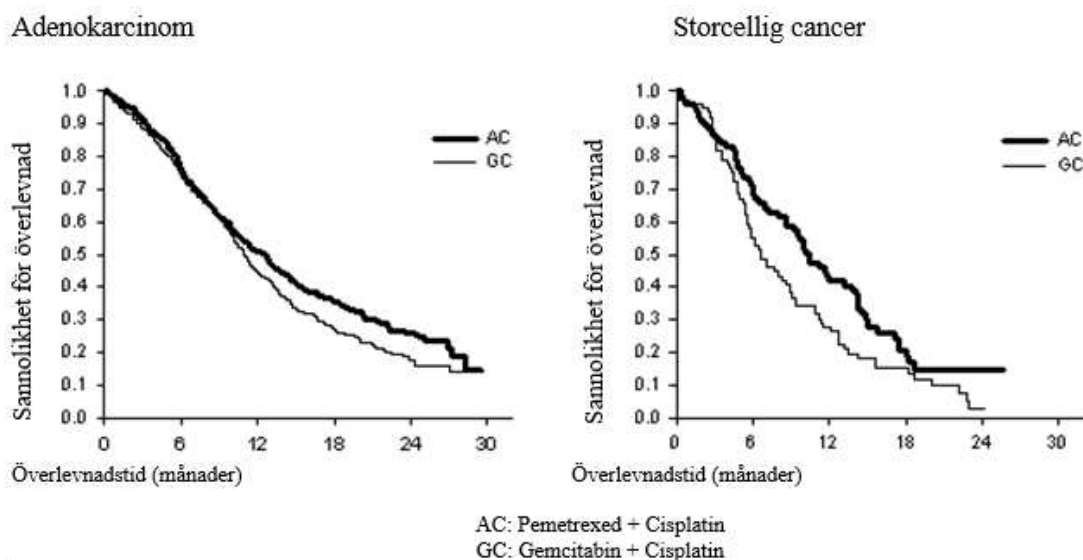
Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader (median) (95 % KI)				Justerad hazardkvot (HR) (95 % KI)	p-värde (överlägsenhet)
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (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
Adenokarcinom (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2–1,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellig cancer (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
Annan (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
Skivepitelcells-cancer (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

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N = total populationsstorlek

^a Statistiskt signifikant för non-inferiority med hela konfidensintervallet för HR långt under 1,17645 non-inferiority marginal ($p < 0,001$).

Kaplan Meier diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på säkerhetsprofilen för pemetrexed plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %, $p < 0,001$), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %, $p < 0,001$ och trombocytttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %, $p = 0,002$). Patienterna krävde även mindre erytropoietin/darbepoetin (10,4 % mot 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mot 6,1 %, $p = 0,004$) och järnpreparat (4,3 % mot 7,0 %, $p = 0,021$).

Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling

JMEN

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) (N = 441) med placebo plus BSC (N = 222) hos patienter med lokalt avancerad (stadium IIIb) eller metastaserad (stadium IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling med cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexedarmen jämfört med placeboarmen (N = 581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4,0 respektive 2,0 månader) (hazardkvot = 0,60, 95 % KI: 0,49–0,73, $p < 0,00001$). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen (N = 663) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, hazardkvot = 0,79 (95 % KI: 0,65–0,95, $p = 0,01192$).

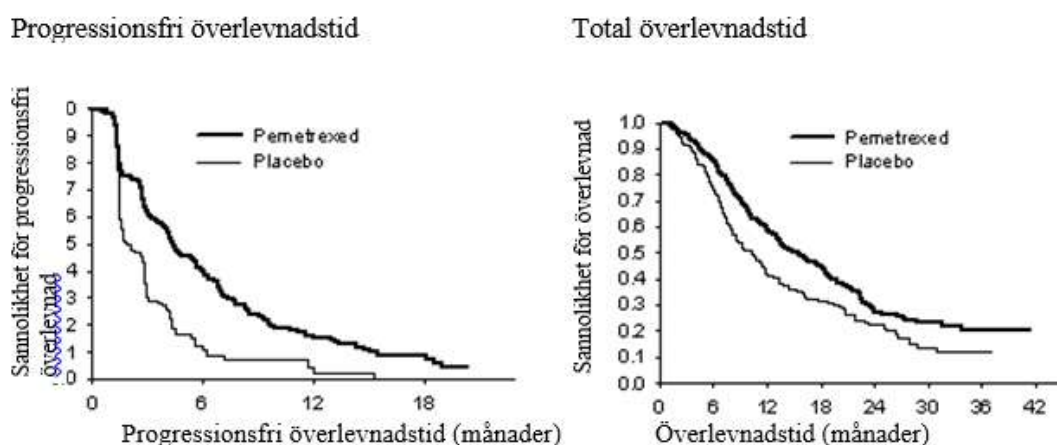
I överensstämmelse med andra pemetrexedstudier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (N = 430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexedarmen och 1,8 månader i placeboarmen, hazardkvot = 0,47 (95 % KI: 0,37–0,60, $p = 0,00001$). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (N = 481) var 15,5 månader i pemetrexedarmen och 10,3 månader i placeboarmen, hazardkvot = 0,70 (95 % KI: 0,56–0,88, $p = 0,002$). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter

med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexedarmen och 13,6 månader i placeboarmen, hazardkvot = 0,71 (95 % KI: 0,56–0,88, $p = 0,002$).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen för pemetrexed inom de histologiska undergrupperna.

JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:



PARAMOUNT

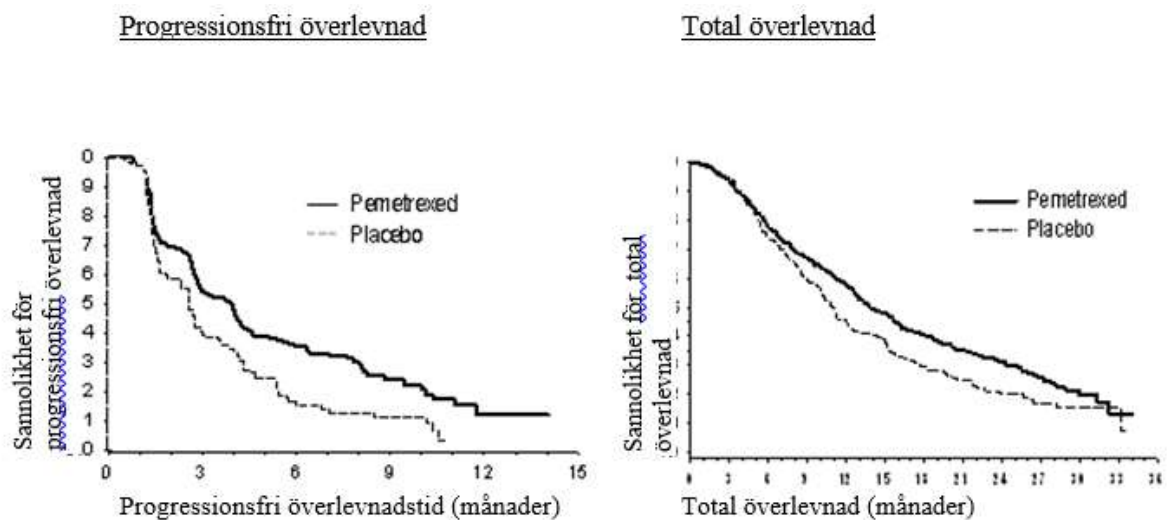
I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie (PARAMOUNT) jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (N = 359) med placebo plus BSC (N = 180) hos patienter med lokalt avancerad (stadium IIIb) eller metastaserad (stadium IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling med pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9 % helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9 % stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexedarmen och placeboarmen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingens) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1 %) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexedarmen jämfört med placeboarmen (N = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (hazardkvot = 0,64, 95 % KI: 0,51–0,81, $p = 0,0002$). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. För randomiserade patienter var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling 6,9 månader i pemetrexedarmen och 5,6 månader i placeboarmen, hazardkvot = 0,59 (95 % KI: 0,47–0,74).

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler) var behandling med pemetrexed statistiskt

överbägen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, hazardkvot = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). När denna slutliga överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexedarmen fortfarande vid liv eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7 % av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktionssvar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexedarmen och 14,0 månader för placeboarmen (hazardkvot = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96). Andelen patienter som fick behandling efter studien var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexedunderhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)



Säkerhetsprofilen för pemetrexedunderhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel i doser från 0,2 till 838 mg/m² under 10 minuter har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m². Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % till plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70–90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transporter 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B₁₂ påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av pemetrexed till dräktiga möss resulterade i nedsatt fetal livsduglighet, minskad fostervikt, ofullständig förbening av vissa skelettdelar och kluven gom.

Administrering av pemetrexed till hanmöss resulterade i reproduktionstoxiska effekter som reducerat fertilitetstal och testikelatrofi. I en studie på beaglehund observerades efter intravenös bolusinjektion i 9 månader effekter på testiklarna (degeneration/nekros av sädesepitelet). Detta tyder på att pemetrexed kan försämra fertiliteten hos män. Fertiliteten hos honor har inte undersökts.

Pemetrexed var inte mutagent, varken i *in vitro* kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster eller i Ames test. Pemetrexed har visat sig vara klastogent i *in vivo* mikrokärntest på mus.

Studier för att bedöma den karcinogena potentialen av pemetrexed har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumtiosulfatpentahydrat (E539)
Propylenglykol (E1520)
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

2 år

Efter första öppnandet

100 mg injektionsflaska

Produkten ska användas omedelbart. Ej använt läkemedel ska kasseras.

500 mg injektionsflaska och 1 000 mg injektionsflaska

Stabilitet har visats i 7 dagar för produkten vid förvaring vid 2–8 °C skyddad från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaringsförhållanden före användning på användaren och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte hantering skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter utspädning

100 mg injektionsflaska

Stabilitet för den beredda infusionsvätskan, lösningen har visats i 3 dagar i kylskåp vid 2–8 °C, skyddad från ljus.

500 mg injektionsflaska och 1 000 mg injektionsflaska

Stabilitet för den beredda infusionsvätskan, lösningen har visats i 7 dagar i rumstemperatur, skyddad från ljus, och i 14 dagar i kylskåp vid 2–8 °C, skyddad från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaringsförhållanden före användning på användaren och den färdigt beredda lösningen ska normalt inte förvaras längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oppnad injektionsflaska

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas med gummipropp av bromobutyl och aluminiumkapsyl med ljusblått snäpplock av plast.

Varje injektionsflaska innehåller 4 ml, 20 ml eller 40 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska (med eller utan skyddande plastöverdrag).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pemetrexed lösningar är endast avsedda för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

1. Använd aseptisk teknik under utspädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Hexal som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexedkoncentrat för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Den korrekta volymen pemetrexedkoncentrat skall spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel eller med steril glukoslösning 50 mg/ml (5 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
4. Infusionslösningar av pemetrexed som beretts enligt ovan är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
5. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering: Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövarerna. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.07.2020