

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Orion 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Pemetrexed Orion 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidiniumia vastaten 100 mg:aa tai 500 mg:aa pemetreksediä.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi injektiopullo sisältää 25 mg/ml pemetreksediä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi injektiopullo sisältää noin 11 mg (100 mg:n injektiopullo) tai 54 mg (500 mg:n injektiopullo) natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooma

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

Pemetrexed Orion 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).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Pemetrexed Orion -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Orion -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² (kehon pinta-alaa kohden) 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion 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 Orion -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Orion -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² (kehon pinta-alaa kohden) 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 pemetreksediä saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitaminivalmistettä, joka sisältää foolihappoa (350–1 000 mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkaa 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-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta täydellinen verenkuva, 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.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 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 etäispesäkkeitä.

Annoksen muuttaminen

Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadiri) tai ei-hematologisen maksimitoksisuuden perusteella. Hoitoa voidaan lykätä riittävän toipumisajan varmistamiseksi. Toipumisen jälkeen potilaan annosta pienennetään taulukoissa 1, 2 ja 3 annettujen suositusten mukaisesti, jotka pätevät kun Pemetrexed Orion -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

Taulukko 1. Pemetrexed Orion -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) $< 500/\text{mm}^3$ ja trombosyyttimäärän alin arvo $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Orion että sisplatiini)
Trombosyyttimäärän alin arvo $< 50\,000/\text{mm}^3$ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Orion että sisplatiini)

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

Trombosyttimäärän alin arvo < 50 000/mm ³ ja potilaalla on verenvuoto, riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän ^a alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä Pemetrexed Orion -valmistetta että sisplatiinia)
--	---

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

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

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

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

Taulukko 3. Pemetrexed Orion -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus

Yleiset toksisuuskriteerit (CTC^a-aste)	Pemetrexed Orion – annos (mg/m²)	Sisplatiiniannos (mg/m²)
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 Orion -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 kehittyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Iäkkäät

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

Pediatriiset potilaat

Pemetrexed Orion -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat (standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DTPA 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 laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi 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

Ks. kohdasta 6.6 ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet.

Pemetrexed Orion annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetyks (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana 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 ei-hematologisen maksimitoksisuuden 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 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-lääkkeet), kuten ibuprofeenin ja asetyyliisalisyylihapon ($> 1,3$ g/vrk), ottamista 2 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joille voidaan aloittaa pemetreksedihoito, tulee keskeyttää pitkän eliminaation puoliintumisaajan omaavien steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ottaminen vähintään 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja vähintään 2 päivää 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 todettu korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusneuroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusneuroosin, munuaisten vajaatoiminnan ja renaalisen diabetes insipiduksen oireiden (esim. hypernatremian) varalta.

Poikkeavan nesteen kertymisen (esim. pleuraeffuusio, askites) vaikutus pemetreksediin ei ole täysin selvillä. Faasin 2 tutkimuksessa 31 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain ja stabiili nestekertymä, ei ilmennyt eroja pemetreksedin annoksen mukaan vakioiduissa plasmapitoisuuksissa tai puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymää. Näin ollen nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon gastrointestinaalisen toksisuuden vuoksi on havaittu vaikeaa nestehukkaa. Siksi potilaille tulee antaa riittävästi antiemeettejä ja asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ennen hoitoa ja/tai sen jälkeen.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti 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. Sukukypsät miehet eivät saa siitä lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastointia spermankkiin ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana (ks. kohta 4.6).

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

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

Pemetrexed Orion 100 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli se on olennaisesti natriumiton.

Pemetrexed Orion 500 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 54 mg natriumia per injektioipullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi eliminoituu pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden käyttö (esim. aminoglykosidit, loopidiureetit, platinayhdisteet, siklosporiini) voi hidastaa pemetreksedin puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kreatiniinipuhdistumaa 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. Kreatiniinipuhdistumaa tulee tarpeen mukaan seurata huolellisesti.

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

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

Pidemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin tai rofekoksibin, ja pemetreksedin yhteiskäytön mahdollisia yhteisvaikutuksia ei tunneta. Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on lopetettava näiden lääkkeiden käyttö vähintään 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäiväksi 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 tulosten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti merkittävästi 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 koagulaatiostatuksessa taudin aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syövän kemoterapian mahdolliset yhteisvaikutukset vaativat tiheämpää INR-arvon seurantaa, mikäli potilaalle päätetään antaa 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 perussairauden takia. Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana. Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Sukukypsät miehet eivät saa siittää

lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

Pemetreksedin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Kuten muidenkin antimetaboliittien, pemetreksedin raskaudenaikaisen käytön epäillään voivan aiheuttaa vakavia syntymävikoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pemetreksediä ei tule 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, erittyykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon ihmisellä, ja imetettävään lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoitoon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermankkiin 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 on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli sitä 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, kohonneet aminotransferaasit, hiustenlähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa 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.

Esiintymistiheyden arviointi: 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 ($< 1/10\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevasti jokaisessa yleisyysluokassa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/sisplatiini (n = 168)		Sisplatiini (n = 163)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili-/granulosyytti-arvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosyytti-arvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosyytti-arvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Nestehukka	6,5	4,2	0,6	0,6
Hermosto	Hyvin yleiset	Sensorinen neuropatia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Yleiset	Makuhäiriöt	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Silmät	Yleiset	Sidekalvotulehdus	5,4	0,0	0,6	0,0
Ruoansulatus elimistö	Hyvin yleiset	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
	Yleiset	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	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 yleiset	Väsymys	47,6	10,1	42,3	9,2

* Toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2) lukuun ottamatta termiä

”Kreatiniinipuhdistuman lasku”

** Johdettu termistä ”muut munuaisperäiset/urogenitaaliset”.

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

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla 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.

Seuraavassa 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 diagnosoitiin paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä, ja he olivat saaneet aiemmin kemoterapiahoitoa.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma*	Pemetreksedi n = 265		Dosetakseli n = 276	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili-/granulosyytti-arvon lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosyytti-arvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	22,1	4,3
	Yleiset	Trombosyytti arvon lasku	8,3	1,9	1,1	0,4
Ruoansulatus elimistö	Hyvin yleiset	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
	Yleiset	Ummetus	5,7	0,0	4,0	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	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 kudokset	Hyvin yleiset	Ihottuma/hilseily	14,0	0,0	6,2	0,0
	Yleiset	Kutina	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Yleisoreitit ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleiset	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

* Katso toksisuusasteet National Cancer Institutin CTC:sta (versio 2).

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

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla 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 edellä 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 tutkimuksiin osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, ja raskaasti aiemmin kemoterapialla hoidettuja rintasyöpäpotilaita, joilla oli maksametastaaseja ja/tai epänormaalit lähtötasoarvot maksan toimintakokeissa.

Seuraavassa taulukossa esitetään esiintymistiheys ja vaikeusaste niistä haittavaikutuksista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimuslääkkeeseen 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 tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävästi foolihappoa ja B₁₂-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/sisplatiini (n = 839)		Gemsitabiini/sisplatiini (n = 830)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili-/granulosyytti arvon lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyytti-arvon lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyytti-arvon lasku	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Makuhäiriöt	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Ruoansulatus elimistö	Hyvin yleiset	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
	Yleiset	Dyspepsia/närästys	5,2	0,1	5,9	0,0

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma **	Pemetreksedi/sisplatiini (n = 839)		Gemsitabiini/sisplatiini (n = 830)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleiset	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleiset	Ihottuma/ihon kesiminen	6,6	0,1	8,0	0,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Kreatiniinin nousu	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys	42,7	6,7	44,9	4,9

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

** Katso toksisuusasteet National Cancer Instituten CTC:sta (versio 2; NCI 1998).

*** 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.

Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5 %, kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla 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 kreatiniinin puhdistuma. Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin $< 1\%$:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat gamma-GT-arvon suureneminen, rintakipu, rytmihäiriöt ja motorinen neuropatia.

Kliinisesti relevantit toksisuustapaukset jakautuivat samalla tavoin molempien sukupuolten välillä kuin koko tutkimuspopulaatiossa, kun tarkasteltiin potilaita, jotka olivat saaneet sekä pemetreksediä että sisplatiinia.

Ylläpitohoitotutkimuksessa (JMEN, n = 663) ja jatkatussa ylläpitohoitotutkimuksessa (PARAMOUNT: n = 539) tutkittavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa. Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien esiintymistiheys ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimuslääkkeeseen ja joita ilmoitettiin $> 5\%$:lla potilaista kummassa tahansa tutkimuksen haarassa. Tutkimuksessa 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B₁₂-vitamiinikorvaushoidon.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys *	Tapahtuma **	Pemetreksedi *** (n = 800)		Plasebo *** (n = 402)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleinen	Leukosyytti-arvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys *	Tapahtuma **	Pemetreksedi *** (n = 800)		Plasebo *** (n = 402)	
			Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Kaikki asteet toksisuus (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
		Neutrofiili-arvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleinen	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatus elimistö	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 kudus	Yleinen	Ihottuma/hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	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

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

* Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset $\geq 10\%$; yleiset $> 5\%$, $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoidajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

** Katso toksisuusasteet NCI CTCAE -kriteereistä (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE-kriteerien version 3.0 mukaan.

*** Taulukossa luetellut hättävähäiriöt on koottu sekä JMEN- (pemetreksedin ylläpitohoito, n = 663) että PARAMOUNT-tutkimuksista (pemetreksedin jatkettu ylläpitohoito n = 539).

**** Yhdistelmätermiin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus, munuaisten vajaatoiminta ja muut virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvät häiriöt.

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

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

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (n = 800). Haittavaikutusten ilmaantuvuutta arvioitiin ≤ 6 sykliä pemetreksediä ylläpitohoitona saaneilla potilailla (n = 519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemetreksediä (n = 281). Kaikkien (kaikki toksisuusasteet) haittavaikutusten havaittiin lisääntyvän pitemmän altistuksen myötä. Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvä, asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pidemmän pemetreksedialtistuksen yhteydessä (≤ 6 sykliä: 3,3 %, > 6 sykliä: 6,4 % : p = 0,046). Pitkäaikaisessa altistuksessa ei kuitenkaan havaittu tilastollista eroa muissa yksittäisissä asteen 3/4/5 haittavaikutuksissa.

Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia ja serebrovaskulaaritapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, angina pectoris, aivoverisuonitapahtumat ja ohimenevä iskemiakohtaus, 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 harvoja, 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 (tyflitti)).

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

Pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu turvotusta melko harvoin.

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

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

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

- Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu melko harvoin joko pelkästään pemetreksedillä tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntitulon 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 aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4)
- perifeeristä iskemiaa on ilmoitettu melko harvoin, ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet raajojen nekroosiin
- ihon rakkulasairauksia on ilmoitettu harvoin, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia
- pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa
- anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin
- Punoittavaa turvotusta on ilmoitettu pääasiassa alaraajoissa, esiintymistiheys tuntematon. Verinahan, verinahan alaisen kudoksen ja/tai ihonalaiskudoksen infektiio- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan-verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).
- hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 olevia yliannostuskomplikaatioita ovat luuydinsuppressio, joka ilmenee neutropeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Lisäksi voi esiintyä infektoita, 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 pemetreksedyliannostuksen 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 glysinamidiribonukleotidiformyyli transferaasia (GARFT), jotka ovat välttämättömiä folaatista riippuvia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* -biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu polyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien 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. Polyglutamoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset viitelääkevalmisteen, joka sisältää pemetreksediä, käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hyväksytyissä käyttöaiheissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kliininen teho ja turvallisuus

Mesotelioma

Satunnaistettu, 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 elossaolon 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 pääasiallinen analyysi tehtiin koko sillä potilaspopulaatiolla, joka satunnaistettiin tutkimuslääkeryhmään (satunnaistettiin ja hoidettiin). Alaryhmäanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat foolihappoa ja B₁₂-vitamiinilisää koko tutkimushoidon ajan (täydet annokset). Yhteenvedo näistä tehoanalyyseistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

Tehoparametri	Satunnaistetut ja hoidetut potilaat		Täyden vitamiinilisän saaneet potilaat	
	Pemetreksedi/ sisplatiini (n = 226)	Sisplatiini (n = 222)	Pemetreksedi/ sisplatiini (n = 168)	Sisplatiini (n = 163)
Kokonaiselossa- oloajan 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	
Kokonaisvastepro- sentti** (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)

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin 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 välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä ajan myötä.

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-pienisoluinen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedihoitoa saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakseliä saaneilla potilailla (ITT n = 288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluisen keuhkosityövän

histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin dosetakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluisista keuhkosyöpää, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen (n = 399; 9,3 versus 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,61–1,00, p = 0,047). Dosetakseli tehoi paremmin potilaille, joilla on levyepiteelikarsinooma (n = 172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 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 (kokonaiselossaoloaika, progressiivapaa elinaika) ovat samanlaiset riippumatta siitä, oliko 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:lle	(0,82–1,20)	
• Samanarvoisuuden 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: vaste arvioitu)	(n = 264)	(n = 274)
• Vasteprosentti (%) (95 % CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabiili tauti (%)	45,8	46,4

Lyhenteet: CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; ITT = hoitoaikomus; n = populaation koko.

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (AC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava (asteen IIIB tai IV) ei-pienisoluisen keuhkosyöpä. Tutkimus osoitti, että pemetreksedi + sisplatiini (intention to treat [ITT] -populaation koko = 862) täytti tutkimuksen ensisijaiselle päätetapahtumalle asetetut odotukset ja että tämä yhdistelmä oli kliinisesti yhtä tehokas kuin gemsitabiini + sisplatiini (ITT-populaation koko = 863) mitattuna kokonaiselossaolomuuttujalla (korjattu riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05). Kaikkien tutkimuksen potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1.

Tehoa koskeva primaarianalyysi perustui ITT-populaatioon. Keskeisten tehoa mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvan (Protocol Qualified, PQ) populaation. PQ-populaatiolla tehdyt tehoa mittaavat analyysien tulokset olivat yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että AC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiivapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: mediaaninen PFS oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,9) 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 1 725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten). Analysoitaessa ei-

pienisoluisen keuhkosyövän histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

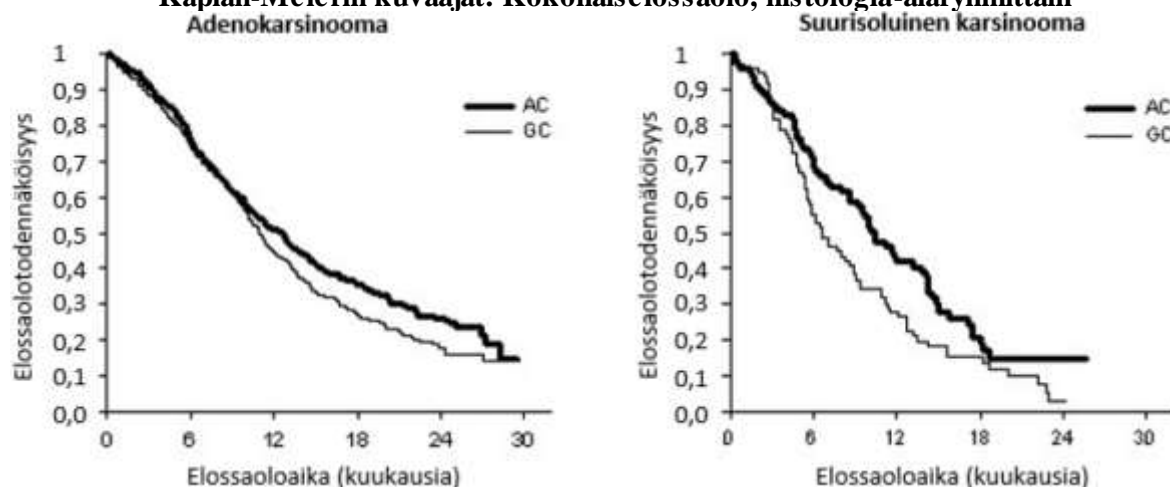
Teho: Pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät	Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI)				Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI)	Paremmuus p-arvo
	Pemetreksedi + sisplatiini		Gemsitabiini + sisplatiini			
ITT populaatio (n = 1 725)	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
Adenokarsinoma (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
Suurisoluisen (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
Levyepiteeli-solu (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, hoitoaikomus; n = populaation kokonaiskoko.

^a Tilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan huomattavasti alle arvon 1,17645, joka on samanarvoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



Pemetreksedi + sisplatiinihoidon turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja eri histologisissa alaryhmissä.

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), erytropoietiinia/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-pienisoluisen keuhkosyöpä, ylläpitohoito

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpitoehdosta (n = 441) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 222). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoitoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

(NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai dosetakseliin. 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 (aloitus)hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksediylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedisykliä.

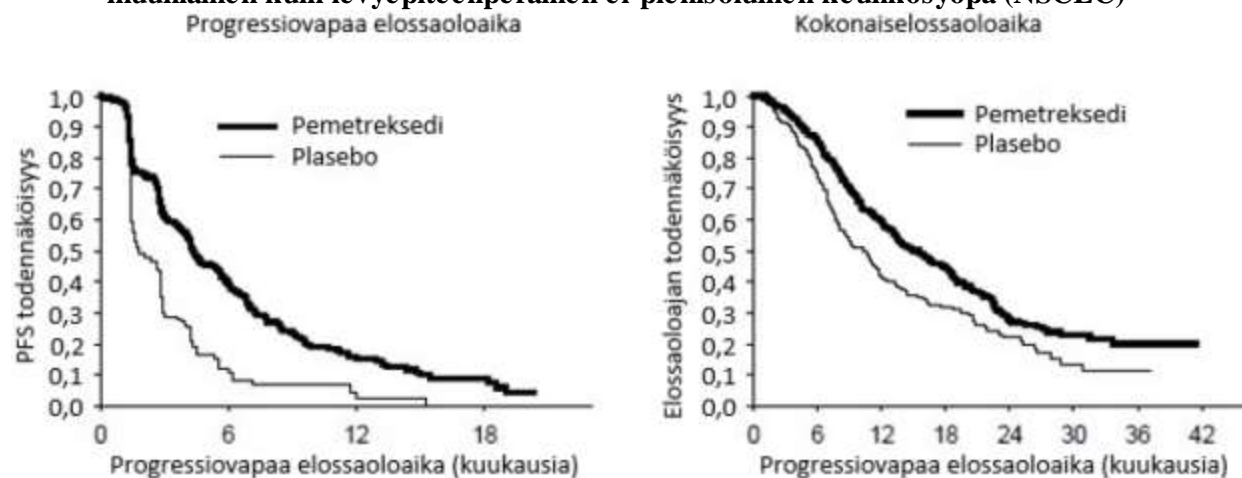
Tutkimukselle asetettu ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboryhmään verrattuna (n = 581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta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

Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa NSCLC-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, riskisuhde 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) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002). Kun mukaan otetaan aloitusvaihe niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

Histologialtaan levyepiteeliperäistä syöpää sairastavilla potilailla progressiovapaassa 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: Progressiovapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), pemetreksedi vs. plasebo potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC)



PARAMOUNT

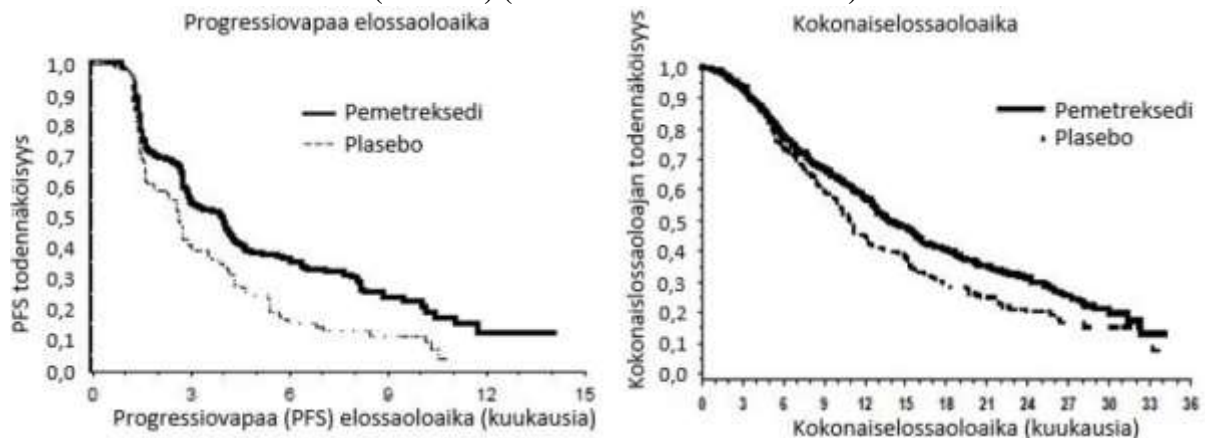
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatkettua ylläpito-hoidossa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oirenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensilinjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini aloitushoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksediä tai plaseboa ylläpito-hoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini aloitushoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskykyluokka 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini aloitushoidosta ylläpito-hoidon aloitukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa ja plasebohaarassa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan (aloitus)hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

Tutkimus saavutti ensisijaisen päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemetreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan verrattuna plaseboryhmään (riippumattoman tahon arvioima populaatio n = 472, mediaanit pemetreksedi 3,9 kuukautta ja plasebo 2,6 kuukautta) (riskisuhde 0,64, 95 %, CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). Riippumattoman tahon potilaskuvien mittaaminen vahvisti tutkijoiden tekemän arvioinnin progressiovapaasta elinajasta. Satunnaistetuilla potilailla pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan aloitushoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani oli pemetreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 %, CI = 0,47–0,74).

Pemetreksedi/sisplatiini aloitushoidon (4 sykliä) jälkeen, pemetreksedihoidossa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 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 luku plasebohaarassa oli 21,7 %.

Pemetreksedin suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (mukaan lukien taudin levinneisyysaste, vaste aloitushoitoon, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaika ja progressiovapaata elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissa. Pemetreksedihaaran potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemetreksedi/sisplatiini ensilinjan aloitushoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä hoitoa sai 64,3 % pemetreksedihaaran potilaista ja 71,7 % plasebohaaran potilaista.

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



Pemetreksedylläpitoisuuden turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksissa.

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 (orgaanisten anionien kuljettajaproteiini) 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 suurenevät 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 suolakihalkiota.

Pemetreksedin anto uroshiirille aiheutti lisääntymistoksisuutta, joka ilmeni hedelmällisyyden heikkenemisenä ja kivesatrofiana. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pemetreksediä annettiin laskimoon bolusinjektiona 9 kuukautta, 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 kromosomiberraatiotestissä *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

Mannitoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pemetreksedi ei ole fysikaalisesti yhteensopiva kalsiumia sisältävien laimentimien kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Ringerin liuos. Muita yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, joten tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

3 vuotta.

Käyttökuntoon saadetut liuokset ja infuusioliuokset:

Ohjeiden mukaan käyttökuntoon saadetun pemetreksediliuoksen ja -infuusioliuoksen käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti jääkaappilämpötilassa ja 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saadetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppi I lasia oleva kumitulppainen injektiopullo, joka sisältää 100 mg tai 500 mg pemetreksediä. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin saattaminen käyttökuntoon ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Orion -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Pemetrexed Orion 100 mg
Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon välikonsentraatiksi lisäämällä 4,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen. Näin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos.
Pemetrexed Orion 500 mg
Yhden 500 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon välikonsentraatiksi lisäämällä 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineeton) kuiva-aineeseen. Näin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos.
Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saadetun välikonsentraatiliuoksen pH on 6,6–7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**
4. Oikea määrä pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Edellä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylikloridilla ja polyolefiinilla pinnoitettujen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet

Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa 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

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 33602
500 mg: 33603

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.3.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Orion 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Pemetrexed Orion 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller pemetrexednatrium motsvarande 100 mg eller 500 mg pemetrexed. Efter upplösning (se avsnitt 6.6), innehåller en injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed.

Hjälpämne(n) med känd effekt: En injektionsflaska innehåller cirka 11 mg (100 mg injektionsflaska) eller 54 mg (500 mg injektionsflaska) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult eller grönligt, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

Pemetrexed Orion används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke- resektabelt, malignt pleuramesoteliom.

Icke-småcellig lungcancer:

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

Pemetrexed Orion 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 Orion 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).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Pemetrexed Orion i kombination med cisplatin

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Orion är 500 mg/m² kroppsytan 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 cisplatin-infusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatins produktresumé).

Pemetrexed Orion som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 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 allvarlighetsgraden av hudreaktioner skall en kortikosteroid ges dagen före, samma dag 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 vitamin B12 (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B12 - injektioner kan ges på samma dag som pemetrexed.

Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande 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 normalgräns. Alkalisk fosfatase, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara ≤ 3 gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatase, ASAT och ALAT som är ≤ 5 gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumörens engagemang i levern.

Dosanpassning

Dosanpassningen skall vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och 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 av Pemetrexed Orion och för kombinationsbehandling med cisplatin.

Tabell 1 – Dosanpassning för Pemetrexed Orion (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 Orion och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Orion 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 Orion och cisplatin)

^aI överensstämmelse med definitionen på \geq CTC grad 2 med blödning 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 Orion 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 Orion (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet^{a,b}		
	Pemetrexed Orion- dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositt	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller 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 Orion och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

Tabell 3 – Dosanpassning för Pemetrexed Orion (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin		
CTC^a grad	Pemetrexed Orion- dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
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 Orion skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet 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 Orion 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 \geq 45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till 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

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

Pemetrexed Orion bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. För anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Orion före administrering, se 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 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 leukocyter, 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 grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B12 hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B12 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 till 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 (NSAIDs), 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 NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen, från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart 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. Patienter 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 allvarlig dehydrering observerats. Därför skall patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt 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 avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Köns mogna 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 av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder skall använda 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 strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

Pemetrexed Orion 100 mg

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

Pemetrexed Orion 500 mg

Detta läkemedel innehåller ungefär 54 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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 \geq 80 ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, 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

NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (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 NSAIDs 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 pemetrexed-administreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs 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, vaccinal sjukdom (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 effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan ge genetiska skador. Köns mogna 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 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 mycket vanliga 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 anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositt och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson 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 vitamin B₁₂.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga (≥ 1/10), Vanliga (≥ 1/100, < 1/10), Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), Sällsynta (≥ 1/10 000, < 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 allvarlighetsgrad.

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	Smak- förändring	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Magtarmkanalen	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
		Anorexi	20,2	1,2	14,1	0,6

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed/cisplatin (n = 168)		Cisplatin (n = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
		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	Kreatinin-förhöjning	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 administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	47,6	10,1	42,3	9,2

*Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2 utom för termen ”minskat kreatinin-clearance”

** 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 pemetrexed enbart, med tillägg av folsyra och vitamin B12 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	Diarré	12,8	0,4	24,3	2,5

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed (n = 265)		Docetaxel (n = 276)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
vanliga	vanliga	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
		Anorexi	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vanliga	Förstoppning	5,7	0,0	4,0
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 symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket vanliga	Trötthet	34,0	5,3	35,9	5,4
	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 ≥ 1 % och ≤ 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 var jämförbara för det sammanslagna resultatet av de tre fas 2-studierna (n = 164) med pemetrexed enbart och den ovan beskrivna fas 3-studien med pemetrexed enbart, med undantag av 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 vitamin B₁₂.

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*
		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*
		Smak- förändring	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
		Anorexi	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	Kreatinin- förhöjning	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 kreatinin clearance.

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 (Stage IIIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B₁₂.

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
		Anorexi	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/ Deskvama- tion	8,1	0,1	3,7	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	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	Njursjuk- domar****	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 integrerade biverkningstabellen kombinerar resultaten från JMEN-studien av pemetrexed underhållsbehandling (N = 663) och PARAMOUNT fortsättningsstudie av pemetrexed underhållsbehandling (N = 539).

**** Kombinerad term som inkluderar förhöjt serum-/blodkreatinin, reducerad glomerulär

filtrationshastighet, njursvikt och andra njur-/urogenitala symtom

Kliniskt relevant CTC-toxicitet 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), ytlig okulär sjukdom (inkluderande 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 arytm och lungemboli.

Säkerheten utvärderades för patienter som randomiserades till att få pemetrexed (N = 800). Incidens biverkningar jämfördes för patienter som fått 6 eller färre cykler av pemetrexed underhållsbehandling (N = 519) och patienter som fått mer än 6 cykler av pemetrexed (N = 281). En ökning av antal biverkningar (alla grader) observerades vid längre tids exponering. En signifikant ökning av incidensen av grad 3-4 neutropeni, 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 mindre vanligt i de kliniska studierna med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats tillsammans med andra cytotoxiska läkemedel. Dessa händelser har inkluderat hjärtinfarkt, angina pectoris, plötsligt uppträdande skadliga cerebrovaskulära händelser och transitorisk ischemisk attack. De flesta av dessa patienter hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

Sällsynta fall av leverskada, 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 (inkluderande 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 marknadsföringen har följande biverkningar rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed:

- Mindre vanliga fall av akut njursvikt har rapporterats med pemetrexed enbart 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-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som var fatala i några fall
- immunmedierad hemolytisk anemi har rapporterats sällsynt hos patienter som behandlats med

- pemetrexed
- sällsynta fall av anafylaktisk shock 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).
- hyperpigmentering har rapporterats vanligt förekommande.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande 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 Orion är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

In vitro studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i de novo biosyntes 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 polyglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamater 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 och säkerhet

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 vitamin B₁₂ 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 vitamin B₁₂ under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserade och behandlade patienter		Patienter med komplett vitaminsubstitution	
	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 hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

**I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (n = 225) och patienter med komplett tillägg (n = 167)

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

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 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, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande)=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 = riskförhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek.

Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 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 (justerat riskförhållande 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 (400/1725 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.

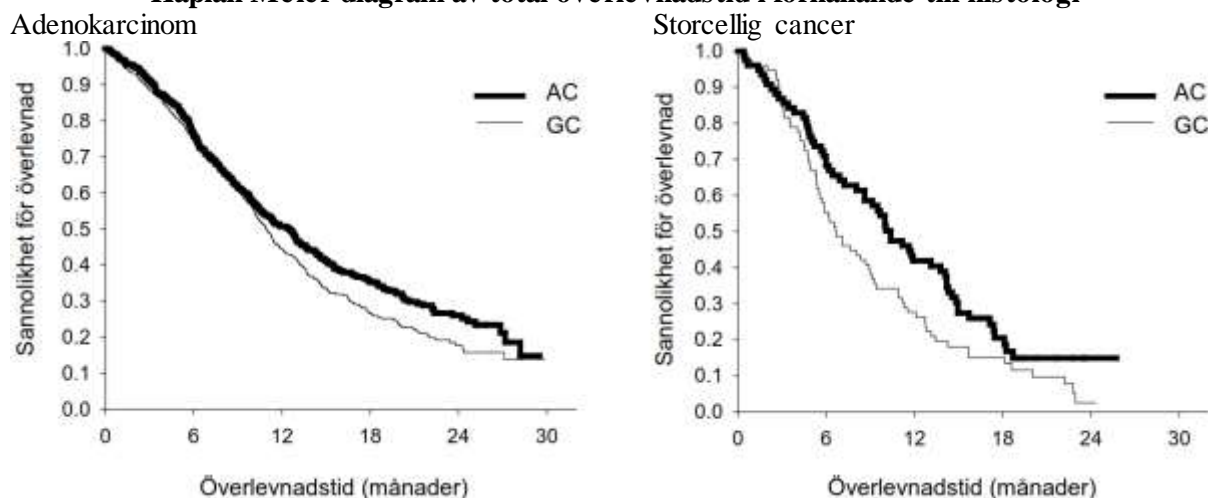
Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader Median (95 % KI)				Justerat risk-förhållande (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	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (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
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



AC: Pemetrexed + Cisplatin

GC: Gemcitabin + Cisplatin

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/darbopoietin (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 multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (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 (Stage IIIb) eller

metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av 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 pemetrexed- armen jämfört med placebo-armen (n = 581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=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, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95, p = 0,01192).

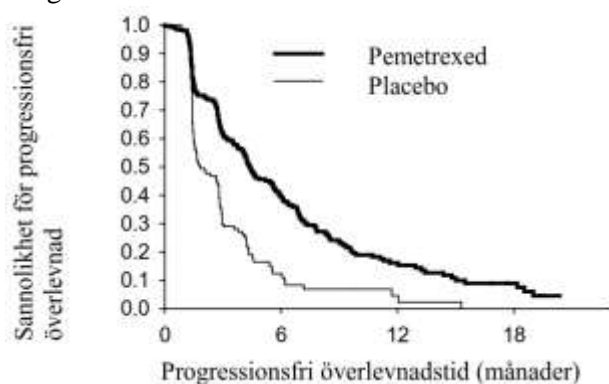
I överensstämmelse med andra pemetrexed-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga canceren. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n = 430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed- armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 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 pemetrexed- armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 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 pemetrexed- armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 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.

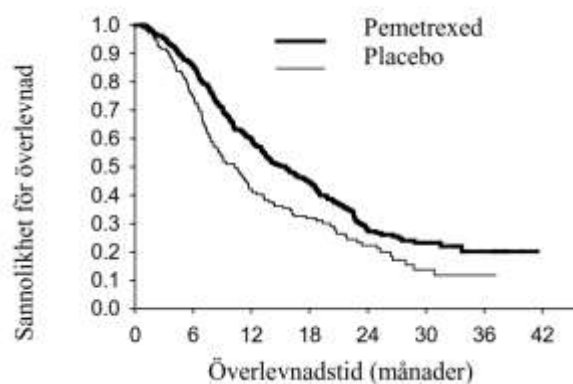
Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen för pemetrexed inom de histologiska undergrupperna.

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

Progressionsfri överlevnad



Total överlevnad



PARAMOUNT

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (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 (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte

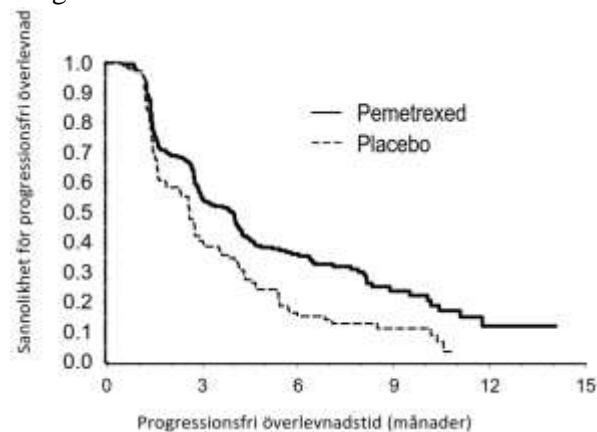
progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9 % 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 pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter 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 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 pemetrexed- armen jämfört med placebo-armen (n = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (riskförhållande=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 pemetrexed- armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74).

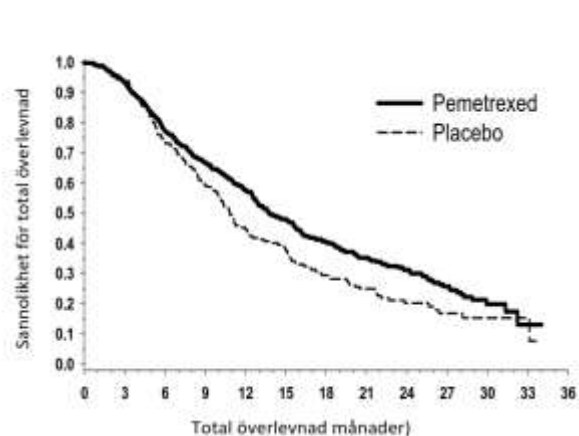
Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p = 0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i livet 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 pemetrexed- armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

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

Progressionsfri överlevnad



Total överlevnad



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling 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 % av 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). 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 ej 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

Mannitol

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Om beredningsföreskrifterna följts har den kemisk och fysikalisk hållbarheten i 24 timmar i kylskåp och 25 °C visats för upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar av pemetrexed. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med gummipropp innehållande 100 mg eller 500 mg pemetrexed. Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och utspädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Orion som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Pemetrexed Orion 100 mg
Lös upp pulvret i 100 mg injektionsflaskan i 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.
Pemetrexed Orion 500 mg
Lös upp pulvret i 500 mg injektionsflaskan i 20 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.
Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**
4. Den valda volymen upplöst pemetrexedkoncentrat skall spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
6. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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 allvariga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 33602
500 mg: 33603

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.3.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.5.2020