

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Avansor 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää pemetreksedidiarginiinia määrän, joka vastaa 25 mg pemetreksediä.

Yksi 4 ml injektiopullo sisältää 100 mg pemetreksediä .

Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 500 mg pemetreksediä.

Yksi 40 ml injektiopullo sisältää 1000 mg pemetreksediä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 140 mg propyleeniglykolia per 4 ml, joka vastaa 35 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 700 mg propyleeniglykolia per 20 ml, joka vastaa 35 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1400 mg propyleeniglykolia per 40 ml, joka vastaa 35 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen, ruskea, ruskeankeltainen tai vihreänkeltainen liuos.

Infuusiokonsentraatin pH on välillä 8,3 ja 9,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Pemetrexed Avansor on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa solunsalpaajahoidoa, ja kun leikkaushoito ei ole mahdollinen.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pemetrexed Avansor -valmistetta saa antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Pemetrexed Avansor-valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Avansor -valmisteen suositusannos on 500 mg/m^2 10 minuutin laskimoinfuusiona (i.v.) jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m^2 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 Avansor -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyöpään aikaisemman solunsalpaajahoidon jälkeen,

Pemetrexed Avansor -valmisteen suositusannos on 500 mg/m^2 10 minuutin laskimoinfuusiona (i.v.) jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

Esilääkitys

Ihoreaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen vähentämiseksi potilaalle annetaan kortikosteroidia pemetreksedin antoa edeltävänä päivänä, pemetreksedin antopäivänä ja pemetreksedin antoa seuraavana päivänä. Kortikosteroidin tulee vastata 4 mg 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 monivitaminivalmistetta, joka sisältää foolihappoa ($350\text{-}1000$ mikrog). Ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävien seitsemän päivän aikana potilaalle annetaan vähintään viisi foolihappoannosta, ja annostelun tulee jatkua koko hoidon ajan sekä 21 päivää viimeisen pemetreksediannoksen jälkeen. Potilaille pitää antaa myös B12-vitamiini-injektio (1000 mikrog) lihakseen ensimmäistä pemetreksediannosta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Myöhemmät B12-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Verikokeet tulee määrittää ennen jokaista solunsalpaaja-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen solunsalpaajasyklin aloittamista: Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/ mm^3 ja trombosyytit $\geq 100\ 000$ solua/ mm^3 . Kreatiinipuhdistuma ≥ 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 Avansor -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

| Taulukko 1 – Pemetrexed Avansor -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) JA sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus | |
|--|---|
| Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) < 500 /mm ³ ja trombosyyttimäärän alin arvo ≥ 50 000 /mm ³ | 75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 / mm ³ riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta | 75 % aiemmasta annoksesta (sekä pemetreksedi että sisplatiini) |
| Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000 / mm ³ ja potilaalla on verenvuoto riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän ^a alimmasta arvosta | 50 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä pemetreksediä että sisplatiinia) |

^a Vastaa National Cancer Instituten yleisen toksisuusskriteeristön (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 Avansor -hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

| Taulukko 2 – Pemetrexed Avansor -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b} | | |
|--|--|--|
| | Pemetrexed Avansor-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 toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

^b Paitsi neurotoksisuus

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

| Taulukko 3 – Pemetrexed Avansor -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus | | |
|--|--|--|
| Yleiset toksisuusskriteerit (CTC^a-aste) | Pemetrexed Avansor-annos (mg/m²) | Sisplatiiniannos (mg/m²) |
| 0 – 1 | 100 % aiemmasta annoksesta | 100 % aiemmasta annoksesta |
| 2 | 100 % aiemmasta annoksesta | 50 % aiemmasta annoksesta |

^aNational Cancer Instituten yleiset toksisuusskriteerit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

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

lääkkäät:

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 laskeminen on tarpeen muista syistä.

Pediatriset potilaat:

Pemetrexed Avansor -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta:

(standardi Cockcroftin ja Gaultin kaava tai Tc99m-DPTA seerumipuhdistumamenetelmällä mitattu glomerulusten suodatusnopeus): pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on < 45 ml/min, ei ole riittävästi tietoa, jonka vuoksi pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

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

Pemetrexed Avansor -valmisteen käsittelyyn tai käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

Pemetrexed Avansor annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Lääkkeen laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerotus (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 myelosuppressio varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle ≥ 1500 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 esiintyvyyttä ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.2).

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

Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45-79 ml/min), tulee välttää steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kuten ibuprofeenin ja asetyyლისalisyylihapon ($> 1,3$ 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 puoliintumisajan 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 korkea verenpaine tai diabetes. Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalista diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, kun pemetreksedia on annettu yksinään tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Useimmat haittavaikutuksista hävisivät, kun pemetreksedihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava säännöllisesti akuutin tubulusnekroosin, 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 vakioituissa 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 yhdistelmähoidolla on gastrointestinaalista toksisuutta, ja vaikeaa kuivumista on havaittu. 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 siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa tubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkeaineiden käyttö (esim. aminoglykosidit, loop-diureetit, 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, kuten ibuprofeeni > 1600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappo ($\geq 1,3$ g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin puhdistumaa 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).

Pitemmän puoliintumisajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin, rofekoksibin ja pemetreksedin yhteiskäytön vaikutuksia ei tunneta. Potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, tulee keskeyttää näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö vähintään 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä ja vähintään 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos NSAID-lääkkeiden ja pemetreksedin samanaikainen käyttö on

tarpeen, potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden, erityisesti myelosuppression ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta.

Pemetreksedin maksametabolia on rajallista. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella pemetreksedin ei odoteta estävän kliinisesti 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 perussairaudesta. Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, 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. Eläintutkimuksissa 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 rintamaitoon ihmisellä, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Fertilitteetti

Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoimista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedille joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoidossa 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, hiusten lähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektiio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset

Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevasti jokaisessa yleisyysryhmässä.

| Elinjärjestelmä | Frekvenssi | Tapahtuma* | Pemetreksedi/ sisplatiini | | Sisplatiini | |
|-------------------------------|---------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | | | (N = 168) | | (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 |
| | | Hemoglo- biinin lasku | 26,2 | 4,2 | 10,4 | 0,0 |
| | | Trombo- syytti- 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 | Sidekalvo- | 5,4 | 0,0 | 0,6 | 0,0 |

| | | tulehdus | | | | |
|---|---------------|--------------------------------|------|--------|------|--------|
| Ruoansulatuselimistö | 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 |
| | | Ruokahallittomuus | 20,2 | 1,2 | 14,1 | 0,6 |
| | Ummitus | 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 antopainokassa todettavat haitat | Hyvin yleiset | Väsytys | 47,6 | 10,1 | 42,3 | 9,2 |

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

**joka on johdettu termistä "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 ≥ 1 %:lla ja ≤ 5 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, ovat: munuaisten vajaatoiminta, infektio, pyreksia, kuumeinen neutropenia, ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen nousu, urtikaria ja rintakipu.

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

Alla olevassa taulukossa on esitetty niiden haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste, joita ilmoitettiin yli 5 %:lla 265 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä sekä foolihappoa ja B12-vitamiinilisää, ja 276 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia. Kaikilla potilailla diagnosoitiin paikallisesti levinnyt tai metastoittava ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, ja he olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidon.

| Elinjärjestelmä | Frekvenssi | 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/granulosyyttiärvon lasku | 10,9 | 5,3 | 45,3 | 40,2 |
| | | Leukosyyttiärvon lasku | 12,1 | 4,2 | 34,1 | 27,2 |
| | | Hemoglobiinin lasku | 19,2 | 4,2 | 22,1 | 4,3 |
| | Yleiset | Trombosyyttiärvon lasku | 8,3 | 1,9 | 1,1 | 0,4 |
| Ruoansulatuselimistö | 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 kudos | 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** |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleiset | Väsymys | 34,0 | 5,3 | 35,9 | 5,4 |
| | Yleiset | Kuume | 8,3 | 0,0 | 7,6 | 0,0 |

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

**National Cancer Instituten yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC; versio 2.0; NCI 1998) mukaan, tulee 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.

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

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

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

Seuraavassa taulukossa esitetään ilmaantuvuus ja vakavuusaste niistä haittatapahtumista, joiden arvellaan mahdollisesti liittyneen tutkimusvalmisteseen ja joita on ilmoitettu > 5 %:lla 839 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä ynnä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävästi foolihappoa ja B12-vitamiinia.

| Elinjärjestelmä | Frekvenssi | 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*** |
| Ruoansulatuselimistö | 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 / | 5,2 | 0,1 | 5,9 | 0,0 |

| | | | | | | |
|---|---------------|--------------------------|-------|------|-------|--------|
| | | närästys | | | | |
| Iho ja ihonalainen kudosis | 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 | Väsytys | 42,7 | 6,7 | 44,9 | 4,9 |

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

**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 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 toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin ≥ 1 %:lla ja ≤ 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, rytmihäiriö 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 ilmaantuvuus ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin > 5 %:lla potilaista kummassakin tutkimuksen haarassa. Tutkimuksessa 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää plaseboa. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV eipienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Molemmassa hoitoryhmässä potilaat saivat riittävän foolihappo- ja B12-vitamiinikorvaushoidon.

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

| | | | | | | |
|--|---------------|--------------------------------|------|-----|------|-----|
| | | 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 |
| Yleisoireet ja anto-paikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Uupumus | 24,1 | 5,3 | 10,9 | 0,7 |
| | Yleinen | Kipu | 7,6 | 0,9 | 4,5 | 0,0 |
| | | Turvotus | 5,6 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| Munuaiset | Yleinen | Munuaisten toimintahäiriöt**** | 7,6 | 0,9 | 1,7 | 0,0 |

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

* haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleiset $\geq 10\%$, yleinen $\geq 5\%$ ja $< 10\%$. Tässä taulukossa käytettiin 10% :n sijasta raja-arvoa 5% , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi raportoidajan mielestä olla yhteys pemetreksediin.

**Toksisuusasteet luokiteltu NCI CTCAE kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Taulukossa ilmoitetut luvut ovat CTCAE kriteerien version 3 mukaan.

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

****Munuaisten toimintahäiriöihin sisältyy: suurentunut seerumin/veren kreatiniiniarvo, pienentynyt glomerulussuodatus, munuaisten vajaatoiminta ja virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvä – muut.

Kliinisesti merkityksellisiä 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: allergiset reaktiot/yliherkkyys, eryteema multiforme, supraventrikulaariset rytmihäiriöt ja keuhkoveritulppa.

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (N=800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin ≤ 6 sykliä pemetreksediä ylläpitohoitona saaneilla potilailla (N=519) ja verrattiin niihin, jotka olivat saaneet > 6 sykliä pemetreksediä (N=281). Kaikkien (kaikki

toksisuusasteet) haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi pitemmän altistuksen myötä.

Mahdollisesti tutkimuslääkkeeseen liittyvä, asteen 3/4 neutropenian merkitsevä lisääntyminen havaittiin pemetreksedin pitkäaikaiskäytössä (≤ 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 kuolemaanjohtava sekä suolen perforaatio, nekroosi ja umpisuolen tulehdus (tyfliitti)).

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

Melko harvoin pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu turvotusta.

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

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

Kauppaantulon jälkeisessä seurannassa pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyperpigmentaatiota on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu melko harvoin joko pelkästään pemetreksedillä tai yhdistettynä muihin solunsalpaajiin (katso kohta 4.4). Lisäksi valmisteen myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu renaalisesta diabetes insipiduksesta ja tubulusnekroosista, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

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

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on ilmoitettu harvoin aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla (katso kohta 4.4).

Perifeerisiä iskemiatapauksia on ilmoitettu melko harvoin, ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet raajojen nekroosiin.

Ihon rakkuloitumista 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 infektio- ja muita sairauksia on ilmoitettu tuntemattomalla esiintymistiheydellä (kuten akuutti verinahan- verinahanalaisen kudoksen bakteeritulehdus, pseudoselluliitti, dermatiitti).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

FI-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 infektioita, joihin voi liittyä kuumetta, ripulia ja/tai mukosiittia. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja pitää seurata ja antaa tukihoidoa tarpeen mukaan. Kalsiumfolinaatin/foliinihapon käyttöä tulee harkita pemetreksediyliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Foolihappoanalogit, ATC-koodi: L01BA04

Pemetrexed Avansor (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 riippuvaisia entsyymejä tymidiini- ja puriininukleotidien *de novo* biosynteesissä. Pemetreksedi kulkeutuu soluihin sekä folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinin välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folylylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä. Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamaattien metaboliteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on hyväksyttyissä käyttöaiheissa myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa

tutkimustulokset pemetreksidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (katso kohta 4.2).

Kliininen teho:

Mesoteliooma:

Satunnaistettu, sokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus (EMPHACIS) pemetreksidin ja sisplatiinin yhdistelmästä verrattuna pelkkään sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma 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 tutkimuslääkityksen ajan (täydet annokset). Yhteenveto näistä tehoanalyyseistä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

Lyhenne: CI = luottamusväli

* p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

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

Keuhkosyövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioomaan 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 hoidon aikana.

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

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, toisen linjan hoito:

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittava ei-pienisoluihin keuhkosityöpä (NSCLC), *aiemman kemoterapiahoidon jälkeen*. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedi-hoito saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n=283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakseli 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-pienisoluisia keuhkosityöpää, 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 levyepiteelikarsinoma (n=172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 16 1,56; 95 % luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiiliin suhteen.

Rajalliset kliiniset tiedot erillisistä, kontrolloiduista, satunnaistetuista vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että tulokset, jotka kuvaavat pemetreksedin tehoa (OS, PFS) ovat samanlaiset riippumatta siitä, onko potilas saanut aikaisemmin hoitoa dosetakselilla (n = 41) vai ei (n = 540).

**Pemetreksedin teho vs. dosetakselin teho
ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä – 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 | 0,9 | |
| 95 % CI HR:lle | (0,82 – 1,20) | |
| Ei-huonommuuden p-arvo (HR) | 0,226 | |
| Progressiivapaa elinaika (PFS) (kk) | (n = 283) | (n = 288) |
| Mediaani | 2,9 | 2,9 |
| HR (95 % CI) | 0,97 (0,82 – 1,16) | |
| Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk) | (n = 283) | (n = 288) |
| Mediaani | 2,3 | 2,1 |
| HR (95 % CI) | 0,84 (0,71 - 0,997) | |
| Vaste (n: vastearvioitu) | (n = 264) | (n = 274) |
| 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-pienisoluihin keuhkosityöpä, ensilinjan hoito:

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedi + sisplatiini (AC) yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoitota ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoittainen (asteen IIIB tai IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä. 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 arvioitiin primaarisen muuttujan suhteen ITT-populaatioissa. Keskeisten tehokkuutta mittaavien päätetapahtumien herkkyysanalyysi käsitti lisäksi tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimukseen soveltuvat (Protocol Qualified, PQ) potilaat. Kun tehokkuusanalyyysiin otettiin tämä PQ-populaatio, olivat tulokset yhtäpitävät ITT-populaatiota koskevien tulosten kanssa, ja ne tukevat käsitystä, että AC-hoidon ja GC-hoidon välillä ei ole tehoeroa (non-inferiority).

Progressiovapaa 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 27,3–33,0) hoitoryhmässä pemetreksedi + sisplatiini ja 28,2 % (95 %:n luottamusväli 25,0–31,4) hoitoryhmässä gemsitabiini + sisplatiini. PFS-tulos sai osittaista vahvistusta riippumattomasta tuloksen arvioinnista (jossa 400 potilasta 1725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

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

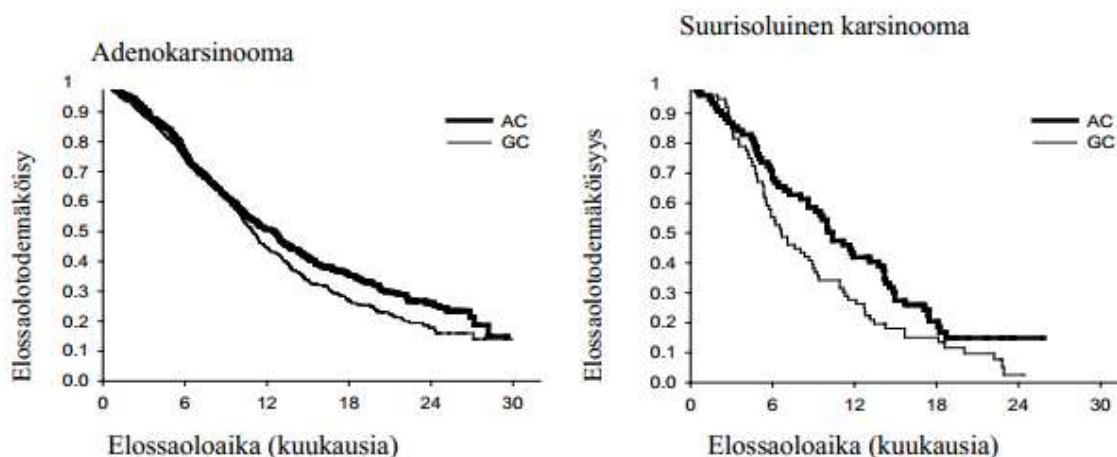
Teho: Pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

| ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät | Mediaaninen elossaoloaika kuukausina (95 %:n luottamusväli, CI) | | | | Korjattu riskisuhde (HR) (95 % CI) | Paremmuus, p-arvo |
|--|--|-------|----------------------------|-------|---------------------------------------|-------------------|
| | Pemetreksedi + sisplatiini | | Gemsitabiini + sisplatiini | | | |
| ITT-populaatio (N = 1725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | N=862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | N=863 | 0,94 ^a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| 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 |
| Suurisolainen (N=153) | 10,4 (8,6 – 14,1) | N=76 | 6,7 (5,5 – 9,0) | N=77 | 0,67 (0,48–0,96) | 0,027 |
| Muu (N=252) | 8,6 (6,8 – 10,2) | N=106 | 9,2 (8,1 – 10,6) | N=146 | 1,08 (0,81–1,45) | 0,586 |
| Levyepiteelisolusolu (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.

^aTilastollinen merkitsevyys hoitojen samanarvoisuudesta (noninferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645 joka on noninferiorityä osoittava raja-arvo ($p < 0,001$).

Kaplan-Meierin kuvaajat: Kokonaiselessaolo, histologia-alaryhmittäin



Erilaisilla histologisilla alaryhmillä ei todettu olevan kliinistä merkitystä verrattaessa pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saavien potilaiden turvallisuuteen liittyviä tuloksia. Pemetreksedi + sisplatiinihoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän verensiirtoja (16,4 % versus 28,9 %, $p < 0,001$), punasolusiirtoja (16,1 % versus 27,3 %, $p < 0,001$), trombosyytisiirtoja (1,8 % versus 4,5 %, $p=0,002$), erytropoietiinia / darbopoeitiinia (10,4 % versus 18,1 %, $p < 0,001$), GCSF/GM-CSF-valmisteita (3,1 % versus 6,1 %, $p=0,004$) ja rautavalmisteita (4,3 % versus 7,0 %, $p=0,021$).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, ylläpitohoito:

JMEN

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksedi-ylläpito-hoidon ($n=441$) tehoa ja turvallisuutta plaseboon ($n=222$). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoidoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIb) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluinen 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 hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksedi-ylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedi-sykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedi-sykliä.

Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedi-haarassa plaseboon 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

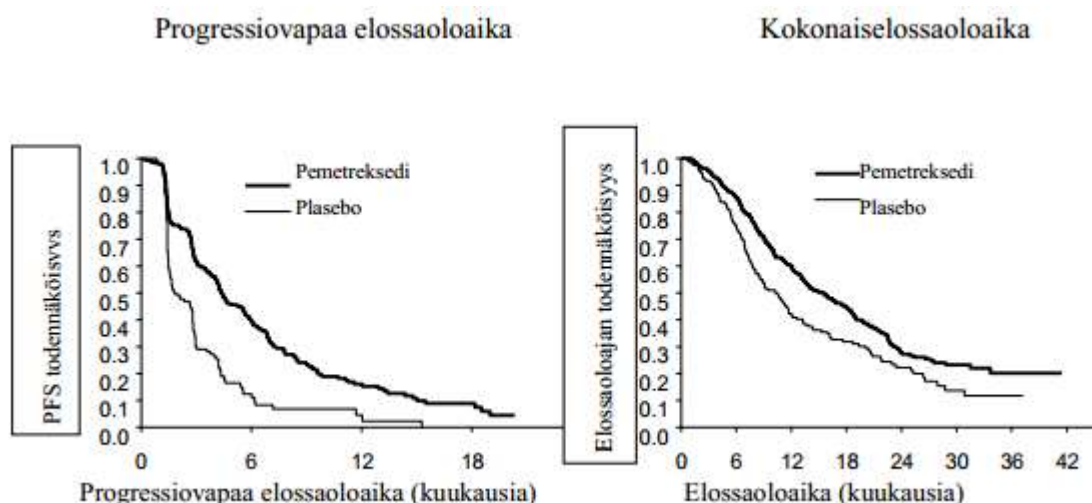
kuukautta pemetreksedi-haarassa ja 10,6 kuukautta plasebohaarassa, riskisuhde 0,79 (95 %, CI: 0,65–0,95, $p < 0,01192$).

Yhtenevästi muiden pemetreksedi-tutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ($n=430$, riippumattoman tahon arviointi) PFS:n mediaani oli pemetreksedi-haarassa 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 pemetreksedi-haarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70 95 % CI: 0,56–0,88 $p=0,002$). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedi-haarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71 95 % CI: 0,56–0,88 $p=0,002$).

Histologialtaan pääosin 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 ($n=180$) jatkettussa ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai plaseboa jatkettuna ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi

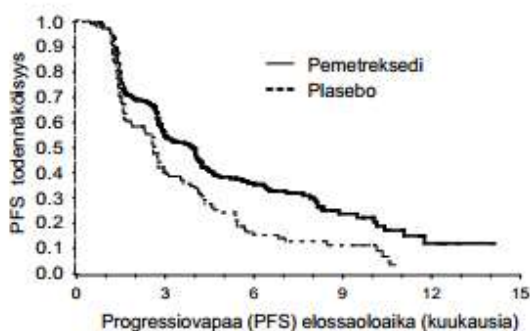
tai osittainen hoitovaste pemtreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Jatkettuun ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemtreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidon aloituksesta ylläpitoon aloitukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaarassa. Satunnaistetut potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat jatkettua ylläpitohoitoa sekä pemtreksedi- että plaseboryhmässä mediaanisti 4 sykliä. Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemtreksedi-jatkettua ylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemtreksedi-sykliä.

Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemtreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinaikaan verrattuna plaseboon (riippumattoman tahon arvioimat potilaat $n=472$, mediaanit pemtreksedi 3,9 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 pemtreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani oli pemtreksedi-haarassa 6,9 kuukautta ja plasebolla 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59, 95 %, CI=0,47-0,74).

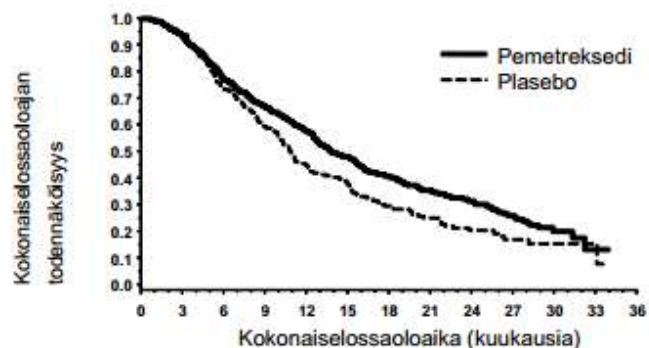
Pemtreksedi/sisplatiini -ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen pemtreksediylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96, $p=0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekoheillä 28,7 % pemtreksedihaarassa oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemtreksedin suhteellinen hoitovaikutus oli samanlainen eri alaryhmien välillä (mukaan lukien taudin levinneisyysaste, ensilinjan hoitovaste, ECOG-suorituskyky, tupakointitilanne, sukupuoli, histologia ja ikä). Hoitovaikutus oli samanlainen kuin havaittiin korjaamatonta kokonaiselossaoloaika ja progressiovapaata elossaoloaika tarkastelevissa tilastollisissa analyyseissä. Pemtreksedihaarassa yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemtreksedi/sisplatiini ensilinjan hoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika oli pemtreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI=0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemtreksedihaarassa ja 71,7 % plasebohaarassa.

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

Progressio vapaa elossaoloaika (PFS)



Kokonaiselossaoloaika (OS)



Pemetreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
L-kysteiini
Propyleeniglykoli
Sitruunahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

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.

Pemetrexed Avansor sisältää L-arginiinia apuaineena. L-arginiini on yhteensopimaton sisplatiinin kanssa ja johtaa sisplatiinin hajoamiseen. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Infuusioletkut pitää huuhdella Pemetrexed Avansorin annon jälkeen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

24 kuukautta (100 mg/4 ml)

36 kuukautta (500 mg/20 ml)

36 kuukautta (1000 mg/40 ml)

Laimennettu liuos

Pemetreksedi infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa (2-8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Tällä lääkevalmisteella ei ole erityisiä säilytysvaatimuksia.

Ei saa jäätyä.

Säilytys laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pemetrexed Avansor-valmistetta on saatavana tyypin I lasia olevissa injektiopulloissa, jotka sisältävät 4 ml, 20 ml tai 40 ml infuusiokonsentraattia. Pullot on suljettu kumitulpalla (bromobutyyli), ja repäisykorkilla.

Yksi 4 ml pullo infuusiokonsentraattia (luunvalkoinen repäisykorkki) sisältää pemetreksedidiarginiinia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Yksi 20 ml pullo infuusiokonsentraattia (sininen repäisykorkki) sisältää pemetreksedidiarginiinia määrän, joka vastaa 500 mg pemetreksediä.

Yksi 40 ml pullo infuusiokonsentraattia (vihreä repäisykorkki) sisältää pemetreksedidiarginiinia määrän, joka vastaa 1000 mg pemetreksediä .

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Avansor-injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi. Yksi pullo liuosta sisältää pemetreksediä 25 mg/ml.
3. Oikea määrä pemetreksediliuosta pitää laimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen 5% glukosiliuoksella (säilöntäaineeton) ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
4. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridilla ja polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
5. Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
6. Pemetreksediliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättömät valmisteet tai niistä peräisin oleva jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet: Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten syöpälääkkeiden kohdalla, pemetreksedi-infuusioliuoksen käsittelyssä ja käyttöönvalmistuksessa 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

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2019