

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Teva 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi, infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää pemetreksedidinaatriumia määrän, joka vastaa 100 mg pemetreksediä.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen (välikonsentraatin) pitoisuus on 25 mg/ml pemetreksediä (ks. kohta 6.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää alle 1 mmol natriumia (noin 11 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi, infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen/vihertävän keltainen kylmäkuivattu jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma

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

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### Pemetrexed Teva -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Teva -valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion jälkeen jokaisen 21 vuorokautta kestäväen 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 Teva -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Teva -valmisteen suositusannos on 500 mg/m<sup>2</sup> 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen 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 - 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 ennen jokaista annosta tarkistaa suuri verenkuvaa, 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/mm<sup>3</sup> ja trombosyytit  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>.

Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 45$  ml/min.

Kokonaisbilirubiiniarvo  $\leq 1,5$  x normaaliarvon ylärajan. Alkalinen fosfataasi (AFOS), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT)  $\leq 3$  x normaaliarvon ylärajan. AFOS, ASAT ja ALAT  $\leq 5$  x normaaliarvon ylärajan ovat hyväksyttäviä arvoja, mikäli maksassa on etäispesäkkeitä.

### Annoksen muuttaminen

Myöhempien syklien alussa annoksen muuttaminen tulee tehdä edellisen hoitosyklin alimpien veriarvojen (nadir) 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 Teva -valmistetta käytetään yksin tai yhdessä sisplatiinin kanssa.

<b>Taulukko 1 – Pemetrexed Teva -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja</b>
--

<b>sisplatiiniannoksen muuttaminen – hematologinen toksisuus</b>	
Absoluuttinen neutrofiilimäärä, alin arvo (ANC-nadiri) < 500 /mm <sup>3</sup> ja trombosyyttimäärän alin arvo ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä Pemetrexed Tevaa että sisplatiinia)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	75 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä Pemetrexed Tevaa että sisplatiinia)
Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm <sup>3</sup> ja potilaalla verenvuoto <sup>a</sup> riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (koskee sekä Pemetrexed Tevaa että sisplatiinia)

<sup>a</sup>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 Teva -hoito tulee keskeyttää kunnes arvot palaavat vähintään hoitoa edeltävälle tasolle. Hoitoa jatketaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti.

<b>Taulukko 2 – Pemetrexed Teva -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Pemetrexed Teva -annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

<sup>a</sup>National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0; NCI 1998

<sup>b</sup>Paitsi neurotoksisuus

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

<b>Taulukko 3 – Pemetrexed Teva -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – neurotoksisuus</b>		
<b>Yleiset toksisuuskriteerit (CTC<sup>a</sup>-aste)</b>	<b>Pemetrexed Teva -annos (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sisplatiiniannos (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0–1	100 % aiemmasta annoksesta	100 % aiemmasta annoksesta
2	100 % aiemmasta annoksesta	50 % aiemmasta annoksesta

<sup>a</sup>National Cancer Instituten yleiset toksisuuskriteerit (Common Toxicity Criteria; CTC) versio 2.0; NCI 1998

Pemetrexed Teva -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 potilaat:* 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 Teva -lääkkeen käyttö lapsille pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

*Munuaisten vajaatoimintapotilaat:* (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  $\geq 45$  ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on  $< 45$  ml/min, ei ole riittävästi tietoa, joten pemetreksedin käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

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

#### Antotapa

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

Pemetrexed Teva annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Pemetrexed Teva -valmisteen käsittely-, käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, trombositopeniana ja anemiana (tai pansytopeniana) (ks. kohta 4.8). Myelosuppressio on tavallisesti annosta rajoittava toksisuus. Potilaita tulee seurata myelosuppression varalta hoidon aikana, eikä pemetreksediä saa antaa ennen kuin absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) palautuu tasolle  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> ja trombosyyttiarvo tasolle  $\geq 100\,000$  solua/mm<sup>3</sup>. 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 saavia potilaita on ohjeistettava

ottamaan 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 asetyylisalisyylihapon (> 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, joilla ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoille altistavia vaaratekijöitä, kuten dehydraatio tai korkea verenpaine tai diabetes.

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 nestehukkaa 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 varastoinnista 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (noin 11 mg) per injektioipullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

#### **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  $\geq$  80 ml/min) isot annokset steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, kuten ibuprofeeni  $>$  1 600 mg/vrk) ja asetyylisalisyylihappoa ( $\geq$  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-läkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq$  80 ml/min).

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

Tietoja pitkäkhön puoliintumisajan omaavien NSAID-läkkeiden (kuten piroksikaamin ja rofekoksibin) ja pemetreksedin yhteiskäytön mahdollisista vaikutuksista hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole. Siksi näiden lääkevalmisteiden käytössä on pidettävä tauko ainakin 5 päivää ennen pemetreksedin antoa, pemetreksedin antopäivänä sekä 2 päivän ajan pemetreksediannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos NSAID-läkkeiden ja pemetreksedin samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaita tulee seurata tarkoin toksisuuden, erityisesti myelosuppression ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta.

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

Kaikille sytotoksisille aineille yhteiset yhteisvaikutukset:

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

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon 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, erittykö pemetreksedi rintamaitoon ihmisellä, ja imeväiseen 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 väsymystä ilmenee.

## 4.8 Haittavaikutukset

### **Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

Pemetreksedillä (sekä yksin käytettynä että yhdistelmähoidossa) yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsuppressio ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombosytopeniana. Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, faryngiitti, mukosiitti ja stomatiitti. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonneet aminotransferaasit, hiusten lähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infektio/sepsis ja neuropatia. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

### **Haittavaikutustaulukko**

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

### *Haittavaikutukset*

Haittavaikutusten yleisyysluokitus: 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 jokaisessa yleisyysryhmässä esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma*	Pemetreksedi/ sisplatiini		Sisplatiini	
			n = 168		n = 163	
			Kaikki toksi- suusas- teet (%)	Asteen 3 - 4 toksi- suus (%)	Kaikki toksi- suusas- teet (%)	Asteen 3 - 4 toksi- suus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosityttiarvon lasku	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosityttiarvon lasku	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobiinin lasku	26,2	4,2	10,4	0,0
		Trombosityttiarvon lasku	23,2	5,4	8,6	0,0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Elimistön kuivuminen	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	Konjunktiviitti	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 / nielutulehdus	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	4,9	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma	16,1	0,6	0,6	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
		Kreatiniini-puhdistuman 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

\* Toksisuudet on määritelty National Cancer Institutun yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0 mukaan - lukuun ottamatta kreatiniinipuhdistuman lasku -termiä.

\*\* peräisin termistä ”munuaisiin/virtsaelimiin liittyvät muut haitat”

\*\*\* National Cancer Institutun 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  $\geq 1$  %:lla ja  $\leq 5$  %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: munuaisten vajaatoiminta, infektiot, kuume,



kuumeinen neutropenia, ASAT-arvon nous, ALAT- arvon nousu, GGT-arvon nousu, urtikaria ja rintakivut.

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

Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joita ilmoitettiin > 5 % :lla 265:stä potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksedimonoterapiaa yhdessä foolihapon ja B12-vitamiinilisän kanssa, sekä > 5 % :lla 276:sta potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan dosetakselimonoterapiaa. Kaikilla potilailla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja he olivat saaneet kemoterapiaa ennen tutkimukseen osallistumista.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma*	Pemetreksedi		Dosetakseli	
			n = 265		n = 276	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutrofiili- / granulosityttiarvon lasku	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukosityttiarvon lasku	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobiinin lasku	19,2	4,2	34,1	27,2
	Yleiset	Trombosityttiarvon 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 kudos	Hyvin yleiset	Ihottuma/ihon 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	Väsytys	34,0	5,3	35,9	5,4
	Yleiset	Kuume	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Toksisuudet on määritelty National Cancer Institutun yleisten toksisuuskriteerien (Common Toxicity Criteria, CTC) versio 2.0 mukaan

\*\* National Cancer Institutun 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  $\geq 1$  %:lla ja  $\leq 5$  %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: infektio, johon ei liittynyt neutropeniaa, kuumeinen neutropenia, allerginen reaktio/yliherkkyys, kreatiniinin nousu, motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia, *erythema multiforme* ja vatsakipu.

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

Kliinisesti relevantit asteen 3 ja 4 laboratoriotoksisuudet olivat samankaltaisia kolmen pelkällä pemetreksedillä tehdyn vaiheen 2 tutkimuksen (n = 164) integroiduissa tuloksissa ja yllä kuvatussa, pelkällä pemetreksedillä tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa lukuun ottamatta neutropeniaa (12,8 % vs. 5,3 %) ja ALAT-nousua (15,2 % vs. 1,9 %). Nämä erot johtuivat todennäköisesti potilaspopulaatioiden eroista, koska vaiheen 2 tutkimuksiin osallistui sekä rintasyöpäpotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, että raskaasti aiemmin kemoterapialla 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 sekä 830 potilaan joukosta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja gemsitabiinia. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä paikallisesti levinneen tai metastaattisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat lisäksi riittävästi foolihappoa ja B12-vitamiinia.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma**	Pemetreksedi/ sisplatiini		Gemsitabiini/ sisplatiini	
			n = 839		n = 830	
			Kaikki toksi- suusas- teet (%)	Asteen 3 - 4 toksi- suus (%)	Kaikki toksi- suusas- teet (%)	Asteen 3 - 4 toksi- suus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrofiili- / granulosyyttiä lasku	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukosyyttiä lasku	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Trombosyyttiä 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/faryngiitti	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
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Alopesia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Yleiset	Ihottuma/ihon hilseily	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	Hyvin	Väsymys	42,7	6,7	44,9	4,9

antopaikassa todettavat haitat	yleiset					
--------------------------------	---------	--	--	--	--	--

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

\*\*Toksisuus on määritelty National Cancer Instituten CTC:n mukaan (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  $\geq 1\%$ :lla ja  $\leq 5\%$ :lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: ASAT-arvon nousu, ALAT- arvon nousu, infektiot, kuumeinen neutropenia, munuaisten vajaatoiminta, kuume, dehydraatio, konjunktiviitti ja kreatiinipuhdistuman lasku.

Kliinisesti relevantteja toksisuustapauksia, joita ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan sisplatiinia ja pemetreksediä, olivat: GGT-arvon nousu, rintakivut, 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.

Seuraavassa taulukossa esitetään haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste niistä haittatapahtumista, joiden arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimusvalmisteeseen ja joita ilmoitettiin > 5 %:lla potilaista kummassa tahansa ryhmässä, kun tutkimuksia varten 800 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää pemetreksediä ja 402 potilasta pelkkää lumelääkettä. Kyseiset tutkimukset olivat JMEN (n = 663), joka koski pemetreksedimonoterapian käyttöä ylläpitohoitona, ja PARAMOUNT (n = 539), joka oli pemetreksedin ylläpitohoitoa koskeva jatkotutkimus. Kaikilla potilailla oli levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-pienisolulinen keuhkosityöpä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin platinapohjaista kemoterapiahoitoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat saivat riittävät foolihappo- ja B12-vitamiinilisät.

Elinjärjestelmä	Yleisyys*	Tapahtuma**	Pemetreksedi**		Lumelääke***	
			*			
			n = 800		n = 402	
			Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)	Kaikki toksisuusasteet (%)	Asteen 3 - 4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Hemoglobiinin lasku	18,0	4,5	5,2	0,5
	Yleiset	Leukosyyttiarvon lasku	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofiliarvon lasku	8,4	4,4	0,2	0,0
Hermosto	Yleiset	Sensorinen neuropatia	7,4	0,6	5,0	0,2
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ruokahaluttomuus	12,8	1,1	3,2	0,0
	Yleiset	Oksentelu	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukosiitti/stomatiitti	6,8	0,8	1,7	0,0
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT-arvon nousu	6,5	0,1	2,2	0,0
		ASAT-arvon nousu	5,9	0,0	1,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma/ihon hilseily	8,1	0,1	3,7	0,0

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys	24,1	5,3	10,9	0,7
	Yleiset	Kipu	7,6	0,9	4,5	0,0
		Turvotus	5,6	0,0	1,5	0,0
Munuaiset	Yleiset	Munuaisten toimintahäiriöt****	7,6	0,9	1,7	0,0

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event

\* Haittavaikutusten yleisyyden määritelmät: Hyvin yleiset  $\geq 10\%$ ; Yleiset  $> 5\%$ ,  $< 10\%$ . Tässä taulukossa käytettiin raja-arvoa  $5\%$ , kun mukaan otettiin kaikki tapahtumat, joilla saattoi ilmoittajan mielestä olla yhteys pemetreksediin ja sislplatiiniin.

\*\* Toksisuudet on määritelty National Cancer Institutun CTCAE-kriteerien mukaan (versio 3.0; NCI 2003). Yleisyydet on arvioitu CTCAE:n versio 3.0 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 liittyvät muut tapahtumat.

Kliinisesti merkityksellisiä toksisuustapauksia (mikä tahansa toksisuusaste), joita ilmoitettiin  $\geq 1\%$ :lla ja  $\leq 5\%$ :lla potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan pemetreksediä, olivat: kuumeinen neutropenia, infektiot, verihäiriöiden vähenemä, ripuli, ummetus, alopecia, pruritus/kutina, kuume (ilman neutropeniaa), silmän pinnalliset sairaudet (myös sidekalvon tulehdus), lisääntynyt kyyneleritys, heitehuimaus ja motorinen neuropatia.

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

Turvallisuus arvioitiin pemetreksedille satunnaistetuilta potilailta (n = 800). Haittavaikutusten esiintyvyyttä arvioitiin  $\leq 6$  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 merkitsevää lisääntymistä havaittiin pemetreksedin pitkäaikaiskäytössä ( $\leq 6$  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 ohimenevät iskemiakohtaukset) on ilmoitettu melko harvoin pemetreksedillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja silloin yleensä jonkin toisen sytotoksisen aineen samanaikaisen käytön yhteydessä. 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 pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin ilmoitettu koliittia, [myös suoliston ja peräsuolen verenvuotoa, joskus kuolemaan johtava; sekä suolen perforaatiota, nekroosia ja umpisuolen tulehdustapauksia (tyflitti)].

Kliinisten tutkimusten aikana on pemetreksediä saaneilla potilailla melko harvoin ilmoitettu interstiaalista pneumoniittia, johon liittyi hengitysvajaus ja joka joskus oli kuolemaan johtava.

Melko harvoin pemetreksediä saaneilla potilailla on ilmoitettu turvotusta.

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

Pemetreksedin kliinisissä tutkimuksissa on yleisenä haittavaikutuksena ilmoitettu sepsistä, joka joskus on ollut jopa kuolemaan johtava.

Kauppaantulon 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).

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).

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

Ihon rakkuloitumista on ilmoitettu harvoin (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), joka joissakin tapauksissa on ollut kuolemaan johtava.

Pemetreksediä saaneilla potilailla on harvoissa tapauksissa ilmoitettu hemolyyttistä anemiaa.

Anafylaktista sokkia on ilmoitettu harvoin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, trombositopenia, mukosiitti, sensorinen polyneuropatia ja ihottuma. Odotettavissa olevia yliannostuskomplikaatioita ovat luuydinsuppressio, joka ilmenee neutropeniana, trombositopeniana 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 pemetreksedyliannostuksen hoidossa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Foolihappoanalgit

ATC-koodi: L01BA04

Pemetrexed Teva (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 pelkistetyn folaatinkuljettajaproteiinin että solukalvon folaattia sitovan proteiinkuljetusjärjestelmän välityksellä. Päästyään soluun pemetreksedi muuttuu folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien vaikutuksesta nopeasti ja tehokkaasti polyglutamaattimuotoiseksi. Polyglutamaattimuodot pysyvät soluissa ja ovat vielä voimakkaampia TS:n ja GARFT:n estäjiä kuin pemetreksedi itse.

Polyglutamaatio on kasvainsoluissa ja vähemmässä määrin normaalissa kudoksessa tapahtuva ajasta ja pitoisuudesta riippuva prosessi. Polyglutamaoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

### Kliininen teho

#### Mesoteliooma:

Satunnaistettu, sokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus (EMPHACIS) pemetreksedin 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 (täydet annokset) koko tutkimuslääkityksen ajan. 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*	0,20		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	4,5	2,7	4,7	2,7

kulunut aika (kk) (95 % CI)	(3,9 - 4,9)	(2,1 - 2,9)	(4,3 - 5,6)	(2,2 - 3,1)
Log Rank p-arvo*	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprocentti** (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisherin eksakti p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne CI = luottamusväli

\* p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

\*\*Pemetreksedi-/sisplatiiniryhmään satunnaistetut ja hoidetut (n = 225) sekä täyden vitamiinilisän saaneet (n = 167).

Keuhkosyövän 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 hoidon aikana.

Pelkällä pemetreksedillä hoidetuista potilaista, joilla on pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma, on rajallisesti tietoa. Pelkkää pemetreksediä annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> tutkittiin 64 potilaalla, joilla oli pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa. Kokonaisvasteprocentti oli 14,1 %.

#### Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, toisen linjan hoito:

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksediä verrattiin doketakseliin aiemman kemoterapiahoidon jälkeen potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoiva ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC). Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksediä saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun doketakselia saaneilla potilailla (ITT n = 288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin doketaksi potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluista keuhkosyöpää, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen (n = 399; 9,3 versus 8,0 kuukautta, korjattu riskisuhde = 0,78; 95 % luottamusväli = 0,61–1,00, p = 0,047). Doketaksi tehoi paremmin potilaille, joilla on levyepiteelikarsinoma (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 relevantteja eroja pemetreksedin turvallisuusprofiilin 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 doketakselilla (n = 41) vai ei (n = 540).

#### **Pemetreksedin teho vs. doketaksin teho ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä – ITT-populaatio**

	<b>Pemetreksedi</b>	<b>Doksetaksi</b>
<b>Elosaoloaika (kk)</b>	(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)	
• Ei-huonommuuden p-arvo (HR)	0,226	
<b>Progressiivapaa elinaika</b>	(n = 283)	(n = 288)

<b>(PFS) (kk)</b> • Mediaani • HR (95 % CI)	2,9 0,97 (0,82 - 1,16)	2,9
<b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (TTTF – kk)</b> • Mediaani • HR (95 % CI)	(n = 283) 2,3 0,84 (0,71 - 0,997)	(n = 288) 2,1
<b>Vaste (n: vastearvioitu)</b> • Vasteprocentti (%) (95 % CI) • Stabiili tauti (%)	(n = 264) 9,1 (5,9 - 13,2) 45,8	(n = 274) 8,8 (5,7 - 12,8) 46,4

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

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, 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 levinyt tai metastaatinen (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 tehokkuusanalyysiin 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: PFS:n mediaani 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 1 725:sta valittiin sattumanvaraisesti tätä arviointia varten).

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

#### **Teho: Pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisolaisen 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 = 1 725)	10,3 (9,8–11,2)	n = 862	10,3 (9,6–10,9)	n = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84–1,05)	0,259
Adenokarsinooma (n = 847)	12,6 (10,7–13,6)	n = 436	10,9 (10,2–11,9)	n = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Suurisolainen (n = 153)	10,4 (8,6–14,1)	n = 76	6,7 (5,5–9,0)	n = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027

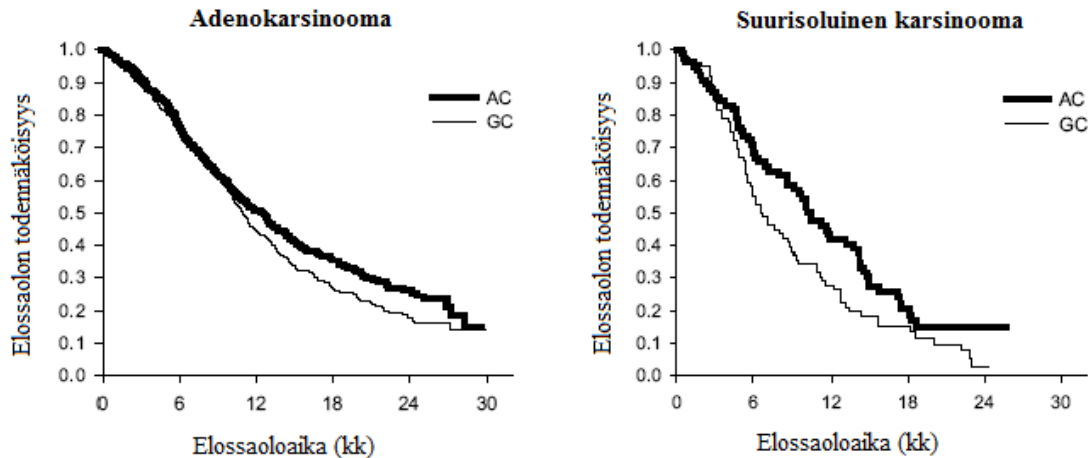


Muu (n = 252)	8,6 (6,8–10,2)	n = 106	9,2 (8,1–10,6)	n = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Levyepiteelisolu (n = 473)	9,4 (8,4–10,2)	n = 244	10,8 (9,5–12,1)	n = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Lyhenteet: CI = luottamusväli (confidence interval); ITT = intent-to-treat, hoitoaikomus; N = populaation kokonaiskoko.

<sup>a</sup>Tilastollinen 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: Kokonaiselossaolo, 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 / darbopoietiinia (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 %,  $p=0,021$ ) kuin gemsitabiinia ja sisplatiinia saaneet.

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ylläpitohoito:

##### *JMEN*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (JMEN) verrattiin pemetreksediylläpito-hoidon (n = 441) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen nähden (n = 222). Kummassakin tutkimushaarassa annettiin parasta mahdollista tukihoidoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaatinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliin tai doketakseliin. 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) pemetreksediylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä lumelääkettä. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai  $\geq 6$  pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai  $\geq 10$  pemetreksedisykliä.

Tutkimukselle asetettu päätetapahtuma saavutettiin ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa lumelääkkeeseen verrattuna (n = 581, riippumattoman tahon arviointi, mediaani hoitoaika pemetreksedihaarassa 4 kuukautta ja lumelääkehaarassa 2 kuukautta) (riskisuhde 0,60; 95 % CI: 0,49–0,73;  $p < 0,00001$ ). Potilaista otettujen kuvantamistutkimusten riippumattoman tahon arviointi vahvasti tutkijoiden arvion

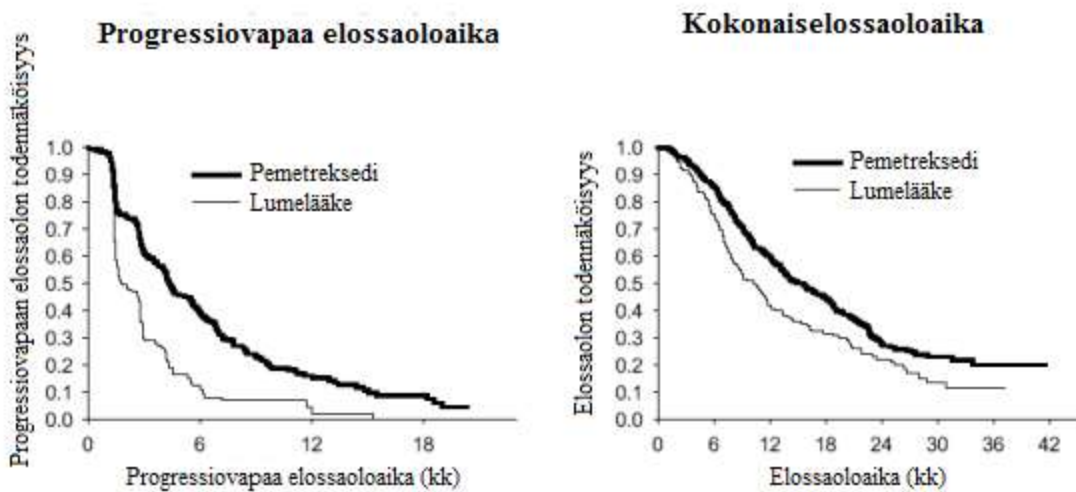
progressiivapaasta elossaoloajasta. Mediaani elossaoloaika koko populaatiossa (n = 663) oli 13,4 kuukautta pemetreksedihaarassa ja 10,6 kuukautta lumelääkehaarassa, riskisuhde 0,79 (95 % CI: 0,65–0,95; p < 0,01192).

Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (n = 430, riippumattoman tahon arviointi) PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja lumelääkehaarassa 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-pienisoluinen keuhkosyöpä (n = 481) mediaani elossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja lumelääkehaarassa 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-pienisoluinen keuhkosyöpä, mediaanielessaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja lumelääkehaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71; 95 % CI: 0,56–0,88; p = 0,002).

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

Pemetreksedin turvallisuusprofiilissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja histologisissa alaryhmissä.

**JMEN: Kaplan-Meierin kuvaajat: Progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), pemetreksedi vs. lumelääke potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC)**



**PARAMOUNT**

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedin (n = 359) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen (n = 180) jatkettuna ylläpitohoitotutkimuksessa. 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 ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksediä + sisplatiinia ensimmäisen linjan hoitona sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai lumelääkettä jatkettuna ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 % :lla todettiin täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedin + sisplatiinin ensilinjan hoidolle ja 51,9 % :lla oli stabiili tauti. Jatkettuun ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli

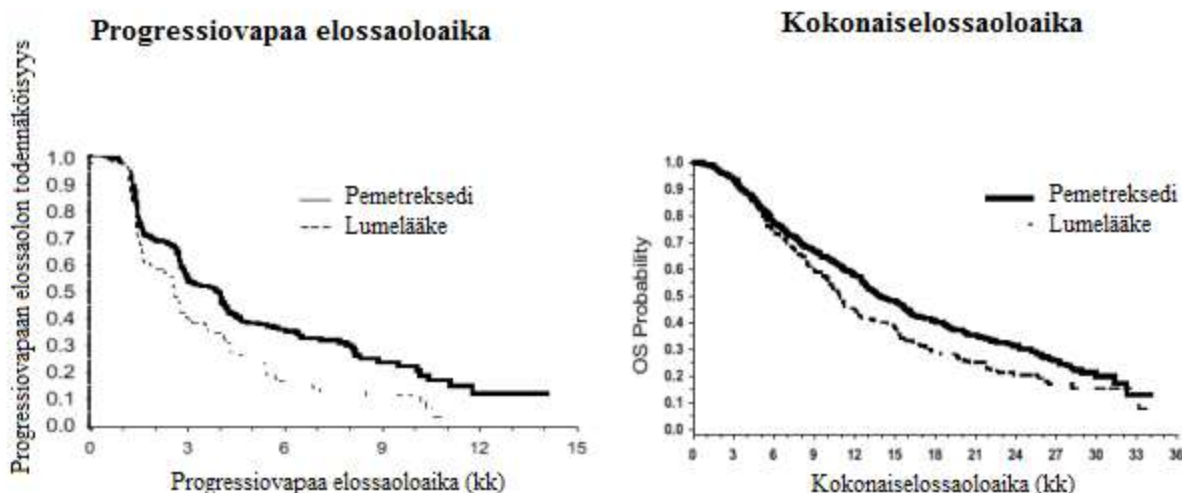
olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemtreksedin + sisplatiinin ensilinjan hoidosta ylläpito-ohjaukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat jatkettua ylläpito-ohjausta taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat jatkettua ylläpito-ohjausta sekä pemtreksedi- että lumelääkeryhmässä 4 syklin ajan (mediaani). Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai  $\geq 6$  sykliä jatkettua ylläpito-ohjausta pemtreksedillä, eli yhteensä vähintään 10 pemtreksedisykliä.

Tutkimus saavutti päätetapahtuman tavoitteen ja osoitti pemtreksedihaarassa tilastollisesti merkitsevän pidennyksen progressiovapaaseen elinajan verrattuna lumelääkkeeseen (riippumattoman tahon arvioimat potilaat  $n = 472$ ; mediaaniajat: pemtreksedi 3,9 ja lumelääke 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 pemtreksedin + sisplatiinin ensilinjan hoidon alusta mitattuna, tutkijoiden arvioima progressiovapaan elinajan mediaani oli pemtreksedihaarassa 6,9 kuukautta ja lumelääkkeellä 5,6 kuukautta (riskisuhde 0,59; 95 % CI = 0,47–0,74).

Pemtreksedin + sisplatiinin ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen, pemtreksediylläpito-ohjauksessa elossaoloaika oli tilastollisesti pidempi kuin lumelääkkeellä (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96,  $p = 0,0195$ ). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin teko-ohjauksella 28,7 % pemtreksedihaarassa oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa. Vastaava luku lumelääkehaarassa 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 potilasta yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (lumelääkeryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (lumelääkeryhmästä 21 %). Pemtreksedin + sisplatiinin ensilinjan hoidon alusta laskettuna mediaani elossaoloaika pemtreksedihaarassa oli 16,9 kuukautta ja lumelääkehaarassa 14 kuukautta (riskisuhde 0,78; 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemtreksedihaarassa ja 71,7 % lumelääkehaarassa.

### PARAMOUNT: Kaplan-Meierin kuvaajat

**Progressiovapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) pemtreksediä ja lumelääkettä vertailevassa jatkettussa ylläpito-ohjauksessa potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC) (laskettu randomisoinnista)**



Pemtreksedin turvallisuusprofiili oli samanlainen JMEN- ja PARAMOUNT-tutkimuksissa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Pelkän pemetreksedin farmakokinetiikkaa on arvioitu 426 syöpäpotilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 0,2–838 mg/m<sup>2</sup> kymmenen minuutin infuusiona. Pemetreksedin vakaan tilan jakautumistilavuus on 9 l/m<sup>2</sup>. *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 siten, että 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 suulakihalkiota.

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 (E 421),  
natriumhydroksidi,  
kloorivetyhappo (pH:n säätöön).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo  
2 vuotta.

### Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) ja valmis infuusioliuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen ja valmiiden infuusioliuosten kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, ovat käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla, mutta ne eivät saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:een lämpötilassa.

## 6.4 Säilytys

### Avaamaton injektiopullo

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I kirkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on klooributyylistä valmistettu tulppa, alumiinisuljin sekä polypropyleenikansi. Jokainen pullo sisältää 100 mg pemetreksediä. Pulloissa on läpinäkyvä suojakalvo ja jokainen pullo on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Teva -injektiopullojen lukumäärä. Injektiopulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä olevan määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 100 mg:n injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 4,2 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektionestettä (säilöntäaineetonta) kuiva-aineeseen, jolloin tuloksena on 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti). Tämän jälkeen pyöritetään injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Käyttövalmiin liuoksen pH on 6,6 - 7,8. **Tätä konsentraattiliuosta on laimennettava edelleen.**
4. Oikea tilavuus pemetreksedi-välikonsentraattia on laimennettava edelleen 100 ml:aan 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (säilöntäaineeton). Valmis infuusioneste annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Edellä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyolefiinilla päällystettyjen antolaitteiden ja infuusiopussien kanssa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
7. 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 rakkuloita aiheuttamattomien aineiden kohdalla, ekstravasaatio tulee hoitaa paikallisen standardikäytännön mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32739

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.3.2016