

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pemetrexed Norameda 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää dikaliumpemetreksediä määrän, joka vastaa 500 mg:aa pemetreksediä.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 2 mmol per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen kylmäkuivattu kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma

Pemetrexed Norameda on tarkoitettu yhdessä sisplatiinin kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman hoitoon potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiahoitoa, ja kun leikkaushoito ei ole mahdollinen.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Pemetrexed Norameda -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmähoito

Pemetrexed Norameda -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestävä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Sisplatiinin suositusannos on 75 mg/m² kahden tunnin infuusiona noin 30 minuuttia pemetreksedi-infuusion 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 myös sisplatiinin valmisteyhteenvedosta).

Pemetrexed Norameda -monoterapia

Potilailla, jotka saavat hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyöpään aikaisemman kemoterapian jälkeen, Pemetrexed Norameda -valmisteen suositusannos on 500 mg/m² 10 minuutin laskimoinfuusiona 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:n deksametasoniannosta suun kautta kahdesti päivässä (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden vähentämiseksi pemetreksediä saaville potilaille pitää antaa lisäksi vitamiineja (ks. kohta 4.4). Potilaiden pitää ottaa päivittäin suun kautta foolihappoa tai monivitaamiinivalmistetta, 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-vitamiini-injektiot voidaan antaa samana päivänä kuin pemetreksedi.

Seuranta

Pemetreksediä saavilta potilailta tulee tarkistaa ennen jokaista annosta suuri verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytit. Veren kemia tulee määrittää ennen jokaista kemoterapia-annosta maksan ja munuaisten toiminnan arvioimiseksi. Potilailla tulee olla seuraavat arvot ennen jokaisen kemoterapiasyklin aloittamista: absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyytit $\geq 100\,000$ solua/mm³.

Kreatiniinipuhdistuma ≥ 45 ml/min.

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

Annoksen muuttaminen

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

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

Trombosyyttimäärän alin arvo < 50 000/mm ³ ja potilaalla on verenvuoto ^a riippumatta absoluuttisen neutrofiilimäärän alimmasta arvosta	50 % aiemmasta annoksesta (sekä Pemetrexed Norameda että sisplatiini)
--	---

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

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

Taulukko 2 – Pemetrexed Norameda -annoksen (yksin tai yhdistelmähoitona) ja sisplatiiniannoksen muuttaminen – ei-hematologinen toksisuus^{a,b}		
	Pemetrexed Norameda -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 Norameda -valmisteen ja sisplatiinin annosta muutetaan taulukossa 3 annettujen suositusten mukaisesti. Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

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

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

Pemetrexed Norameda -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 kehittyi asteen 3 tai 4 neurotoksisuutta.

Erityiset potilasryhmät

Vanhukset

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

Ei ole asianmukaista käyttää Pemetrexed Norameda -valmistetta pediatristen potilaiden pahanlaatuisen keuhkopussin mesotelioman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

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 kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 45 ml/min, lukuun ottamatta tilanteita, joissa annoksen laskeminen on tarpeen muista syistä. Pemetreksedin käytöstä potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma 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 Norameda on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Pemetrexed Norameda annetaan 10 minuutin laskimoinfuusiona jokaisen 21 vuorokautta kestäväen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä. Ks. kohdasta 6.6 varotoimet, jotka on otettava huomioon ennen Pemetrexed Norameda -valmisteen käsittelyä tai antoa, sekä ohjeet Pemetrexed Norameda -valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetyks (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pemetreksedi voi estää luuytimen toimintaa, mikä ilmenee neutropeniana, 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 ≥ 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 kortikosteroideja 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 potilaille, 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, joille ilmeni näitä haittavaikutuksia, oli muita munuaishaittoille altistavia vaaratekijöitä, kuten dehydraatio tai korkea verenpaine tai diabetes. Myös renaalista diabetes insipidusta ja tubulusnekroosia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen sekä käytettäessä pemetreksediä ainoana lääkkeenä että yhdistettynä muihin solunsalpaajiin. Suurin osa näistä haittavaikutuksista meni ohi, kun pemetreksedin käyttö 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 vakioiduissa plasmapitoisuuksissa tai puhdistumassa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut nestekertymää. Näin ollen nestekertymän poistoa ennen pemetreksedin antoa tulisi harkita, mutta se ei ehkä ole tarpeen.

Pemetreksedin ja sisplatiinin 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 3 kuukauteen sen jälkeen. Ehkäisyä tai sukupuoliyhdyntästä pidättäytymistä suositellaan. Pemetreksedihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä, joten miesten kannattaa harkita sperman varastoinnista spermankkiin ennen hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoitoon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia noin 2 mmol per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pemetreksedi erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaistubulusten kautta ja vähemmässä määrin glomerulusten kautta. Samanaikainen nefrotoksisten lääkevalmisteiden 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 lääkevalmisteita 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 asetyylisalisyylihappoa ($\geq 1,3$ g/vrk) voivat hidastaa pemetreksedin eliminaatiota ja siten lisätä pemetreksedin haittavaikutuksia. 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 puoliintumisaajan omaavien NSAID-lääkkeiden, kuten piroksikaamin tai rofekoksibin, ja pemetreksedin yhteiskäytön mahdollisia 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 merkitsevästi CYP3A:n, CYP2D6:n, CYP2C9:n, ja CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden 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 oraalista antikoagulanttihoitoa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: Keltakuumerokote: fataalin yleistyneen ricketaudin 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Miesten ja naisten ehkäisy

Pemetreksedillä voi olla geneettisesti vahingollisia vaikutuksia. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä pemetreksedihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sukukypsien miesten on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä, ja he eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen sen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pemetreksedi ihmisen rintamaitoon, ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava pemetreksedihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pemetreksedillä joko yksin käytettynä tai yhdistelmähoitossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Luuydinsuppressio ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombositopeniana. Ruoansulatuskanavaan liittyviä vaikutuksia ovat ruokahalun puute, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, faryngiitti, mukosiitti ja stomatiitti. Muita haittavaikutuksia ovat munuaistoksisuus, kohonneet aminotransferaasit, hiustenlähtö, väsymys, dehydraatio, ihottuma, infekti/sepsis ja neuropatia. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat harvinaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on lueteltu lääkkeen haittavaikutukset tärkeimmistä rekisteröintitutkimuksista (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN ja PARAMOUNT) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta riippumatta syy-yhteydestä sen välillä, käytettiinkö pemetreksediä ainoana lääkkeenä vai yhdistettynä sisplatiiniin.

Haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti, ja niiden yleisyys on määritetty seuraavasti: 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).

Taulukko 4. Kaikenasteisten haittavaikutusten esiintyvyys syy-yhteydestä riippumatta tärkeimmässä rekisteröintitutkimuksissa (JMEI [pemetreksedi vs. dosetakseli], JMDB [pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmä vs. gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmä], JMCH [pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmä vs. sisplatiini], JMEN ja PARAMOUNT [pemetreksedin ja parhaan tukihoidon yhdistelmä vs. lumelääkkeen ja parhaan tukihoidon yhdistelmä]) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä ajalla.

Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio ^a Faryngiitti	Sepsis ^b			Dermohypodermatiitti	
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Kuumeinen neutropenia Verihiutaleiden määrän pieneneminen	Pansytopenia	Autoimmuunihemolyytinen anemia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen sokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Dehydraatio				
Hermosto		Makuhäiriöt Perifeerinen motorinen neuropatia Perifeerinen sensorinen neuropatia Heitehuimaus	Aivovertokiertohäiriö Iskeeminen aivovertokiertohäiriö Kallon sisäinen verenvuoto			

Silmät		Sidekalvo- tulehdus Kuivat silmät Lisääntynyt lakrimaatio Kuiva- silmä- oireyhtymä Silmä- luomien turvotus Silmän pintaosan sairaus				
Sydän		Sydämen vajaatoi- minta Rytmi- häiriö	Angina pectoris Sydäninfarkti Sepel- valtimotauti Supraventri- kulaarinen rytmihäiriö			
Veri- suonisto			Periferaali- nen iskemia			
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhko- embolia Interstitiaa- linen pneumo- nia ^{b, d}			
Ruoansulatus- elimistö	Stomatiitti Anoreksia Oksentelu Ripuli Pahoin- vointi	Dyspepsia Ummetus Vatsakipu	Peräaukon verenvuoto Ruoansula- tuskanavan verenvuoto Suoliston perforaatio Ruokatorvi- tulehdus Koliitti ^e			

Maksa ja sappi		ALAT- ja ASAT-arvojen suureminen		Maksa-tulehdus		
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma Ihon hilseily	Hyperpigmentaatio Kutina Erythema multiforme Alopesia Nokkosihottuma		Punoitus	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b Ihon bulloosi pemfigoidi Hankinnainen rakkulainen epidermolyysi Punoittava turvotus ^f Perifeerinen turvotus Dermatiitti Ekseema Kutina-tauti	
Munuaiset ja virtsatiet	Kreatiniinin puhdistuman vähentyminen Veren kreatiniini-arvon suurentuminen ^e	Munuaisten vajaatoiminta Glomerulusuodatusnopeuden pienentyminen				Renaalinen diabetes insipidus Tubulus-nekroosi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Kipu Turvotus Rintakipu Limakalvotulehdus				
Tutkimukset		Gamma-glutamyyli-transferaasi-arvon suureneneminen				
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Sädeesofagiitti Sädepneumoniitti	Recall-ilmio		

^a johon voi liittyä tai olla liittymättä neutropeniaa

^b johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan

^c johtaa joskus raajojen kuolioon

^d johon liittyy hengitysvaikeuksia

^e havaittu ainoastaan yhdistettynä sisplatiiniin

^f pääasiassa alaraajoissa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ilmoitettuja yliannostusoireita ovat neutropenia, anemia, 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

Pemetreksedi on monikohteinen antifolaattisyöpälääke, joka vaikuttaa häiritsemällä solun replikaation kannalta välttämättömiä, folaatista riippuvaisia 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 folyylipolyglutamaattisyntetaasientsyymien 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 riippuvainen prosessi. Polyglutamoituneilla metaboliiteilla on pidempi solunsisäinen puoliintumisaika, mikä johtaa pidempään vaikutusaikaan pahanlaatuisissa soluissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pemetreksedivalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hyväksytyissä käyttöaiheissa (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho

Mesoteliooma

Satunnaistettu, yksöissokkoutettu vaiheen 3 monikeskustutkimus (EMPHACIS) pemetreksedivalmisteen ja sisplatiinin yhdistelmästä verrattuna pelkkään sisplatiiniin potilailla, joilla oli pahanlaatuinen keuhkopussin mesoteliooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa, osoitti, että pemetreksedivalmisteen 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:

Taulukko 5: Pemetreksedivalmisteen ja sisplatiinin yhdistelmän teho vs. sisplatiinin teho pahanlaatuisessa keuhkopussin mesotelioomassa

Tehoparametri	Satunnaistettut ja hoidettut 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Kokonaisvasteprocentti ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Lyhenne: CI = luottamusväli

^a p-arvo tarkoittaa vertailua hoitoryhmien välillä.

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

Keuhkosityövän oireasteikolla (Lung Cancer Symptom Scale) osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliomaan liittyvien kliinisesti relevanttien oireiden (kipu ja hengenahdistus) suhteen pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä (212 potilasta) verrattuna pelkkää sisplatiinia saaneiden ryhmään (218 potilasta).

Myös keuhkojen toimintakokeissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Hoitoryhmien välille saatiin ero, kun keuhkojen toiminta parani pemetreksedi-/sisplatiiniryhmässä ja heikkeni kontrolliryhmässä hoidon aikana.

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä, toisen linjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa pemetreksedivalmistetta verrattiin dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), aiemman kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin, että pemetreksedihoito saaneiden potilaiden (hoitoaikomuspopulaatio, Intent To Treat, ITT n = 283) elossaoloajan mediaani oli 8,3 kuukautta, kun dosetakselia saaneilla potilailla (ITT n = 288) se oli 7,9 kuukautta. Pemetreksedi ei kuulunut aikaisempaan kemoterapiahoitoon. Kun selvitettiin ei-pienisolaisen keuhkosityövän histologian merkitystä hoidon tehoon ja kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin, että pemetreksedi oli parempi kuin dosetakseli potilaille, jotka sairastivat sellaista ei-pienisoluista 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 histologia on levyepiteelikarsinoomaperäinen (n = 172, 6,2 versus 7,4 kuukautta, korjattu riskisuhde = 1,56; 95 %:n luottamusväli = 1,08–2,26, p = 0,018). Histologisten alaryhmien välillä ei todettu relevantteja eroja pemetreksedivalmisteen 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 dosetakselilla (n = 41) vai ei (n = 540).

Taulukko 6: Pe metreksedivalmisteen teho vs. dosetakselin teho ei-pienisoluisessa keuhkosityössä – ITT-populaatio

	Pe metreksedivalmiste	Dosetakseli
Elossaoloaika (kk)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaani (kk)	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)
▪ Vertailukelpoisuuden 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-pienisoluisen keuhkosityö, ensilinjan hoito

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin yhdistelmää pemetreksedivalmiste + sisplatiini (AC) -yhdistelmään gemsitabiini + sisplatiini (GC) potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa ja joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastoiva (asteen IIIb tai IV) ei-pienisoluisen keuhkosityö. Tutkimus osoitti, että pemetreksedivalmiste + 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 primaarin muuttujan suhteen ITT-populaatiossa. 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).

Progressiivapaa elinaika (progression free survival, PFS) ja kokonaisvaste (overall response rate) olivat samansuuruiset molemmissa hoitoryhmissä: PFS:n mediaani oli 4,8 kuukautta ryhmässä pemetreksedivalmiste + sisplatiini ja 5,1 kuukautta ryhmässä gemsitabiini + sisplatiini (korjattu riskisuhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,94–1,15) ja kokonaisvaste oli 30,6 % (95 %:n luottamusväli 27,3–33,9) hoitoryhmässä pemetreksedivalmiste + 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 keuhkosityön histologisen rakenteen merkitystä kokonaiselossaoloaikaan, havaittiin histologian mukaisesti kliinisesti merkityksellisiä elossaoloaikaeroja, katso seuraava taulukko.

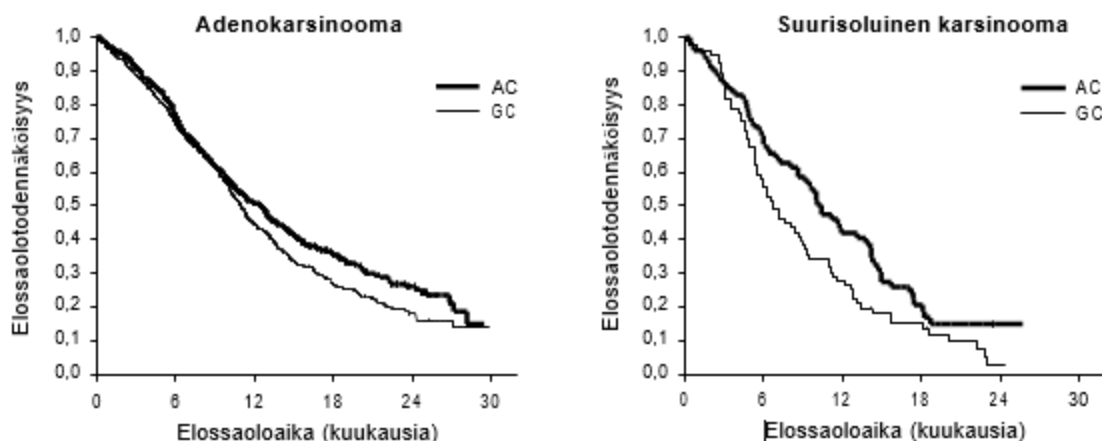
Taulukko 7: Teho: Pemetreksedi + sisplatiini versus gemsitabiini + sisplatiini ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitona – ITT-populaatio ja histologiset alaryhmät

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

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

^aTilastollinen merkitsevyys hoitojen vertailukelpoisuudesta (non-inferiority), sillä riskisuhteen luottamusväli on kokonaisuudessaan alle arvon 1,17645, joka on vertailukelpoisuutta osoittava raja-arvo (p < 0,001).

Kaplan-Meierin kuvaajat: kokonaiselossaolo, histologia-alaryhmittäin



Erlaisilla 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), trombosyyttisiirtoja (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).

Ei-pienisoluisen 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 tukihoitoa. Tutkittavilla oli paikallisesti edennyt (levinneisyysaste IIIB) tai metastaattinen (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC), joka ei ollut edennyt neljän ensilinjan hoitosyklin jälkeen, johon kuului sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä joko gemsitabiiniin, paklitakseliiniin tai dosetakseliiniin. Pemetreksedi ei ollut

mukana ensilinjan yhdistelmähoidoissa. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ECOG-luokituksessa. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sairauden etenemisen toteamiseen asti. Tehoa ja turvallisuutta mitattiin ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen tehdystä satunnaistamisesta alkaen. Potilaat saivat 5 sykliä (mediaani) pemetreksedylläpitohoitoa ja 3,5 sykliä plaseboa. Kaikkiaan 213 potilasta (48,3 %) sai ≥ 6 pemetreksedisykliä ja 103 potilasta (23,4 %) sai ≥ 10 pemetreksedisykliä.

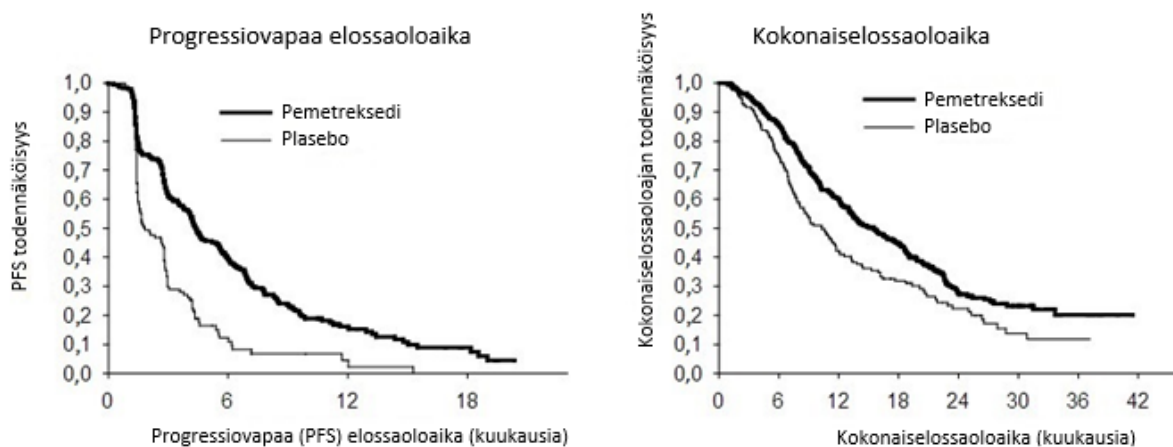
Tutkimukselle asetettu ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, ja tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta progressiovapaaseen elossaoloaikaan (PFS) pemetreksedihaarassa plaseboon verrattuna (n = 581, riippumattoman tahon arviointi, mediaanihoitoaika pemetreksedihaarassa 4,0 kuukautta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

Yhtenevästi muiden pemetrekseditutkimusten kanssa JMEN-tutkimuksessa havaittiin tehoeroa NSCLC:n histologian mukaan. Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä (n = 430, riippumattoman tahon arviointi), PFS:n mediaani oli pemetreksedihaarassa 4,4 kuukautta ja plasebohaarassa 1,8 kuukautta, riskisuhde 0,47 (95 % CI: 0,37–0,60, p = 0,00001). Niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä (n = 481) mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 15,5 kuukautta ja plasebohaarassa 10,3 kuukautta (riskisuhde 0,70, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002). Kun mukaan otetaan ensilinjan hoito niillä NSCLC-potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä, mediaanielossaoloaika oli pemetreksedihaarassa 18,6 kuukautta ja plasebohaarassa 13,6 kuukautta (riskisuhde 0,71, 95 % CI: 0,56–0,88 p = 0,002).

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

Pemetreksedivalmisteiden 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 keuhkosyöpä (NSCLC)



PARAMOUNT

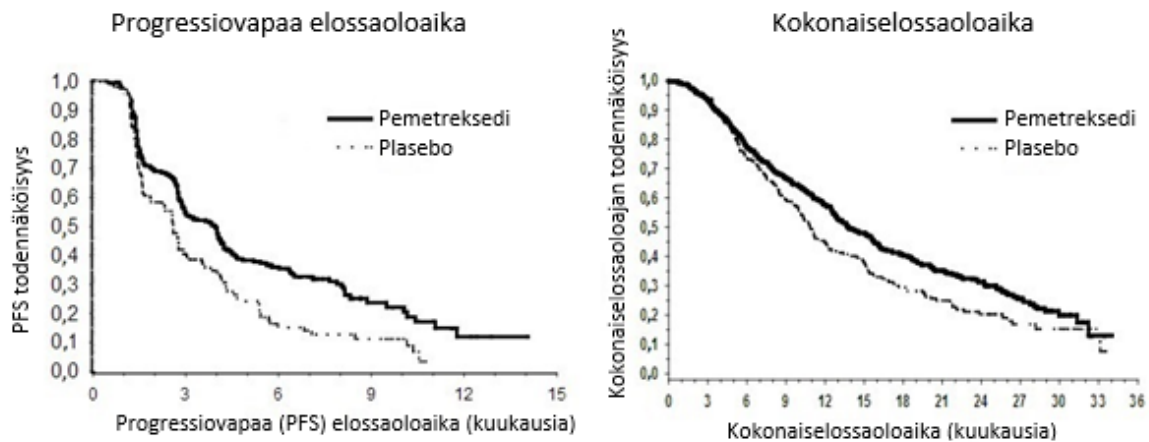
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PARAMOUNT) verrattiin pemetreksedivalmisteeseen (n = 359) tehoa ja turvallisuutta plaseboon (n = 180) jatkettuna ylläpitohoitotutkimuksessa. Kummassakin haarassa potilaat saivat parasta

oireenmukaista hoitoa. Potilailla oli paikallisesti edennyt (aste IIIB) tai levinnyt (aste IV) ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen. Näiden potilaiden tauti ei ollut edennyt ensimmäisen linjan hoidon (pemetreksedi + sisplatiini) 4 syklin jälkeen. Pemetreksedi + sisplatiini ensimmäisen linjan hoitoa sai 939 potilasta, joista 539 satunnaistettiin saamaan joko pemetreksedia tai plaseboa ylläpitohoitona. Satunnaistetuista potilaista 44,9 %:lla oli täysi tai osittainen hoitovaste pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoitoon ja 51,9 %:lla oli stabiili tauti. Ylläpitohoitoon satunnaistetuilla potilailla tuli olla ECOG-suorituskyky 0 tai 1. Mediaaniaika pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidosta ylläpitohoitona aloitukseen oli 2,96 kuukautta molemmissa tutkimushaaroissa. Satunnaistetut potilaat saivat ylläpitohoitoa taudin etenemiseen saakka. Teho ja turvallisuus mitattiin ensilinjan hoidon jälkeen tehdystä satunnaistamisesta. Potilaat saivat ylläpitohoitoa sekä pemetreksedi- että plaseboryhmässä 4 sykliä (mediaani). Kaikkiaan 169 potilasta (47,1 %) sai ≥ 6 sykliä pemetreksediylläpitohoitoa eli yhteensä vähintään 10 pemetreksedisykliä.

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

Pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidon (4 sykliä) jälkeen pemetreksediylläpitohoitohaarassa elossaoloaika oli tilastollisesti parempi kuin plasebolla (mediaani 13,9 kk vs. 11,0 kk, riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96, $p = 0,0195$). Tämän lopullisen elossaoloaika-analyysin tekohetkellä 28,7 % pemetreksedihaarassa potilaista oli elossa tai ei ollut tavoitettavissa, vastaava luku plasebohaarassa oli 21,7 %. Pemetreksedivalmisteen 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 analyyseissa. Pemetreksedihaarassa potilaista yhden vuoden jälkeen oli elossa 58 % (plaseboryhmästä 45 %) ja kahden vuoden jälkeen 32 % (plaseboryhmästä 21 %). Pemetreksedi + sisplatiini ensilinjan hoidon alusta laskettuna elossaoloajan mediaani oli pemetreksedihaarassa 16,9 kuukautta ja plasebohaarassa 14,0 kuukautta (riskisuhde 0,78, 95 % CI = 0,64–0,96). Tutkimuksen jälkeistä lääkitystä sai 64,3 % pemetreksedihaarassa potilaista ja 71,7 % plasebohaarassa potilaista.

PARAMOUNT: Kaplan-Meierin kuvaajat: progressiivapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) pemetreksedi vs. plasebo jatkettu ylläpitohoitotutkimus potilailla, joilla oli histologialtaan pääosin muunlainen kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC) (laskettu satunnaistamisesta)



Pemetreksedivalmisteen 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 on 3,5 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma 90 ml/min).

Potilaiden välinen vaihtelu puhdistuman suhteen on kohtalaista, 19,3 %. Pemetreksedin systeeminen kokonaisaltistus (AUC) ja suurin pitoisuus plasmassa suurenevät suhteessa annokseen. Pemetreksedin farmakokinetiikka on johdonmukainen useiden hoitosykliden ajan.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Pemetreksedin karsinogeenisuudesta ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Kaliumhydroksidi (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 injektio pullo

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetut ja infuusioliuokset

Käyttökuntoon saatettu pemetreksediliuos ja infuusioliuos säilyvät kemiallisesti ja fysikaalisesti 96 tuntia jääkaappi- ja huonelämpötilassa. Mikrobiologisesti kannalta valmiste pitää 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, jollei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon / laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektio pullo

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tyyppi I lasinen injektio pullo, jossa on klorobutyylikumitulppa ja joka sisältää 500 mg pemetreksediä. Pakkauksessa 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varoimet hävittä miselle ja muut käsitte lyohjeet

1. Pemetreksedin käyttökuntoon saattaminen ja laimennus laskimoinfuusiota varten tulee tehdä aseptisesti.
2. Laske tarvittava annos ja Pemetrexed Norameda -injektio pullojen lukumäärä. Injektio pulloissa on hieman ylimääräistä pemetreksediä etiketissä mainitun määrän antamisen helpottamiseksi.
3. Yhden 500 mg:n injektio pullo n sisältö saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 20,2 ml säilytysaineetonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio liuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio liuosta, jolloin tuloksena on noin 25 mg/ml pemetreksediä sisältävä liuos (välikonsentraatti).

Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Valmis liuos on kirkas ja sen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen tai vihertävänkeltaiseen. Väri ei vaikuta

valmisteen laatuun. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,6–7,8. **Liuos on jatkolaimennettava.**

4. Oikea määrä käyttökuntoon saatettua pemetreksedi-välikonsentraattia pitää jatkolaimentaa 100 ml:n kokonaistilavuuteen säilytysaineettomalla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuoksella ja antaa 10 minuutin laskimoinfuusiona.
5. Yllä mainitulla tavalla valmistettu pemetreksedi-infuusioliuos on yhteensopiva polyvinyylkloridilla ja 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. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

UAB Norameda
Meistrų 8A
02189 Vilnius
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34449

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2017 / 28.2.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Noramedia 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller pemetrexeddikalium motsvarande 500 mg pemetrexed.

Efter beredning (se avsnitt 6.6) innehåller lösningen (koncentrat till infusionsvätska) 25 mg/ml pemetrexed.

Detta läkemedel innehåller 2 mmol kalium per dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljus gult eller gröngult, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

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

Icke-småcellig lungcancer:

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

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

Pemetrexed Noramedia används som monoterapi i andra linjens behandling för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administrering av Pemetrexed Noramedia får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av kemoterapibehandling för cancer.

Pemetrexed Norameda i kombination med cisplatin

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

Pemetrexed Norameda som monoterapi

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

Premedicinering

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

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

Uppföljning

Komplett blodbild, inkluderande differentialräkning av vita blodkroppar och trombocyträkning, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall blodkemiprovet tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är $\geq 1\,500$ celler/mm³ och trombocyter $\geq 100\,000$ celler/mm³.

Kreatininclearance skall vara ≥ 45 ml/min.

Totalbilirubin skall vara $\leq 1,5$ gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara ≤ 3 gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är ≤ 5 gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumöregangemang i levern.

Dosanpassning

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

Tabell 1 – Dosanpassning för Pemetrexed Norameda (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – hematologisk toxicitet	
Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter $< 500/\text{mm}^3$ och lägsta värde på trombocyter $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Norameda och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Norameda och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ för patient med blödning ^a , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	50 % av tidigare dos (både Pemetrexed Norameda och cisplatin)

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

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

Tabell 2 – Dosanpassning för Pemetrexed Norameda (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – icke-hematologisk toxicitet^{a,b}		
	Pemetrexed Norameda-dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositis	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Mukositis, grad 3 eller 4	50 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos

^a Nationella cancerinstitutets allmänna toxicitetskriterier (Common Toxicity Criteria, CTC) version 2.0; NCI 1998

^b Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet ska dosen för Pemetrexed Norameda och cisplatin anpassas enligt rekommendationerna i tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

Tabell 3 – Dosanpassning för Pemetrexed Norameda (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – neurotoxicitet		
Allmänna toxicitetskriterier (CTC^a grad)	Pemetrexed Norameda-dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
0–1	100 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos
2	100 % av tidigare dos	50 % av tidigare dos

^a Nationella cancerinstitutets allmänna toxicitetskriterier (Common Toxicity Criteria; CTC) version 2.0; NCI 1998

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

Särskilda populationer

Äldre

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosjustering är nödvändig, utom i situationer där dosreduktion är nödvändig pga andra orsaker.

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion (standard cockcroft and gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod)

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance \geq 45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, utom i situationer där dosreduktion är

nödvändig pga andra orsaker. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför rekommenderas dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Pemetrexed Norameda är avsett för intravenös användning. Pemetrexed Norameda administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagars behandlingscykel. För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Norameda samt för anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Norameda, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till $\geq 1\,500$ celler/mm³ och antalet trombocyter återgår till $\geq 100\,000$ celler/mm³. Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofiler, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet av grad 3/4 (som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4) rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B₁₂ hade skett. Därför ges alla patienter som behandlas med pemetrexed folsyra och vitamin B₁₂ profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, för vilka behandling med pemetrexed planeras, ska avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen, från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

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

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

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

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

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

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män får inte avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet från samlag rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att överväga lagring av sperma i en spermabank före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed och 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

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

Fall av fördröjda strålningsreaktioner (hudreaktioner) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller cirka 2 mmol kalium. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen > 1600 mg per dag) och acetylsalicylsyra ($\geq 1,3$ g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför skall försiktighet iakttas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t ex ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

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

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

Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika:

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuelle variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR-värdet (International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed och 6 månader efter avslutad behandling. Könsmogna män tillråds att använda effektiva preventiva åtgärder och avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att överväga lagring av sperma i en spermabank före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression och gastrointestinala biverkningar. Benmärgssuppression manifesteras som anemi, neutropeni, leukopeni och trombocytopeni. Gastrointestinala effekter manifesteras som aptitlöshet, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositet och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Lista över biverkningar i tabellformat

Tabell 4 listar biverkningar oavsett orsakssammanhang med pemetrexed när det använts antingen som monoterapi eller i kombination med cisplatin från pivotala registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN och PARAMOUNT) och från perioden efter godkännande.

Biverkningar listas grupperat efter MedDRA-organsystem. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4. Frekvenser för alla biverkningar oavsett orsakssammanhang från pivotala registreringsstudier JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed och cisplatin vs gemcitabin och cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin vs cisplatin), JMEN och PARAMOUNT (pemetrexed plus bästa understödande vård vs placebo plus bästa understödande vård) och från perioden efter godkännande.

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion ^a Faryngit	Sepsis ^b			Dermo- hypodermis	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Minskning av hemoglobin	Febril neutropeni Minskning av antalet trombocyter	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		

Immunsystem-sjukdomar		Hypersensitivitet		Anafylaktisk chock		
Metabolism och nutrition		Dehydrering				
Centrala och perifera nervsystemet		Smakförändringar Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Yrsel	Cerebrovaskulär händelse Ischemisk stroke Intrakranial blödning			
Ögon		Konjunktivit Torra ögon Ökat tårflöde Keratoconjunctivitis sicca Ögonlocksödem Ytlig ögonsjukdom				
Hjärtsjukdomar		Hjärtsvikt Arytmi	Angina pectoris Hjärtinfarkt Kransartär-sjukdom Supraventrikulär arytm			
Vaskulära sjukdomar			Perifer ischemi ^c			
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Lungemboli Interstitiell pneumoni ^{bd}			
Magtarmkanalen	Stomatit Anorexi Kräkningar Diarré Illamående	Dyspepsi Förstoppning Buksmärta	Rektal blödning Gastrointestinal blödning Intestinal perforation Esofagit Kolit ^e			
Lever och gallvägar		Ökning av alaninamino-transferas och aspartatamino-transferas		Hepatit		

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hudutslag Fjällande hud	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnsons syndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b Pemfigoid Bullös dermatit Epidermolysis bullosa acquisita Erytematöst ödem ^f Pseudo-cellulitis Dermatit Eksem Prurigo	
Njur- och urinvägs-sjukdomar	Minskat kreatinin-clearance Kreatinin i blodet förhöjt ^e	Njursvikt Minskad glomerulär filtrations-hastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulär nekros
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrerings-ställe	Fatigue	Pyrexia Smärta Ödem Bröstmärta Inflammerad slemhinna				
Utredningar		Förhöjd gamma-glutamyl-transferas				
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer			Strålnings-esofagit Strålnings-pneumonit	Recall-fenomen		

^a med eller utan neutropeni

^b i vissa fall fatal

^c som i vissa fall lett till nekros i extremiteter

^d med andningsinsufficiens

^e endast setts i kombination med cisplatin

^f primärt i benen

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyraanaloger, ATC-kod L01BA04

Pemetrexed är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, störs.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt

Mesoteliom

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

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

Tabell 5. Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserade och behandlade patienter		Patienter med komplett vitaminsubstitution	
	Pemetrexed/ cisplatin (n=226)	Cisplatin (n=222)	Pemetrexed/ cisplatin (n=168)	Cisplatin (n=163)
Total överlevnad i månader (median) (95 % KI)	12,1 (10,0–14,4)	9,3 (7,8–10,7)	13,3 (11,4–14,9)	10,0 (8,4–11,9)
Log rank p-värde ^a	0,020		0,051	
Tid till tumörprogression i månader (median) (95 % KI)	5,7 (4,9–6,5)	3,9 (2,8–4,4)	6,1 (5,3–7,0)	3,9 (2,8–4,5)
Log rank p-värde ^a	0,001		0,008	
Tid till behandlingssvikt i månader (95 % KI)	4,5 (3,9–4,9)	2,7 (2,1–2,9)	4,7 (4,3–5,6)	2,7 (2,2–3,1)
Log rank p-värde ^a	0,001		0,001	
Total responsfrekvens ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8–48,1)	16,7 % (12,0–22,2)	45,5 % (37,8–53,4)	19,6 % (13,8–26,6)
Fishers exakta p-värde ^a	< 0,001		< 0,001	

Förkortning: KI = Konfidensintervall

^a p-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

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

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

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

Icke-småcellig lungcancer, andra linjens behandling

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

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

Tabell 6. Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT population

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

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = riskförhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek.

Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

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

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

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens (overall response rate) var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94–1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3–33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0–31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

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

Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

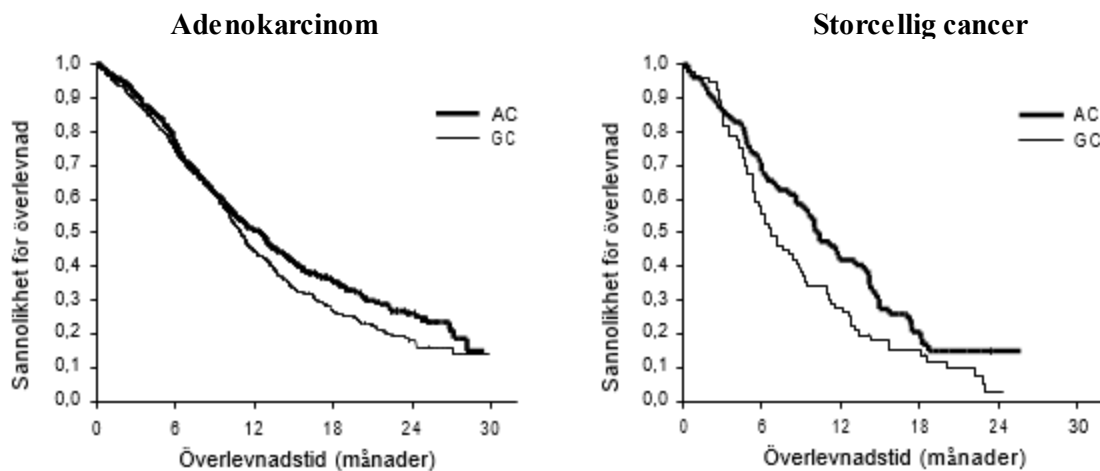
ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader				Justerat riskförhållande (HR) (95 % KI)	p-värde (överbänsenhet)
	Median (95 % KI)		Median (95 % KI)			
	pemetrexed + cisplatin	n	gemcitabin + cisplatin	n		
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	n=862	10,3 (9,6–10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84–1,05)	0,259
Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7–13,6)	n=436	10,9 (10,2–11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellig	10,4	n=76	6,7	n=77	0,67	0,027

ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader				Justerat risk-förhållande (HR) (95 % KI)	p-värde (överbänsenhet)
	Median (95 % KI)		Median (95 % KI)			
	pemetrexed + cisplatin	n	gemcitabin + cisplatin	n		
cancer (n=153)	(8,6–14,1)		(5,5–9,0)		(0,48–0,96)	
Annan (n=252)	8,6 (6,8–10,2)	n=106	9,2 (8,1–10,6)	n=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Skivepitelcells-cancer (n=473)	9,4 (8,4–10,2)	n=244	10,8 (9,5–12,1)	n=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

Kaplan Meier diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



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

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

Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling

JMEN

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

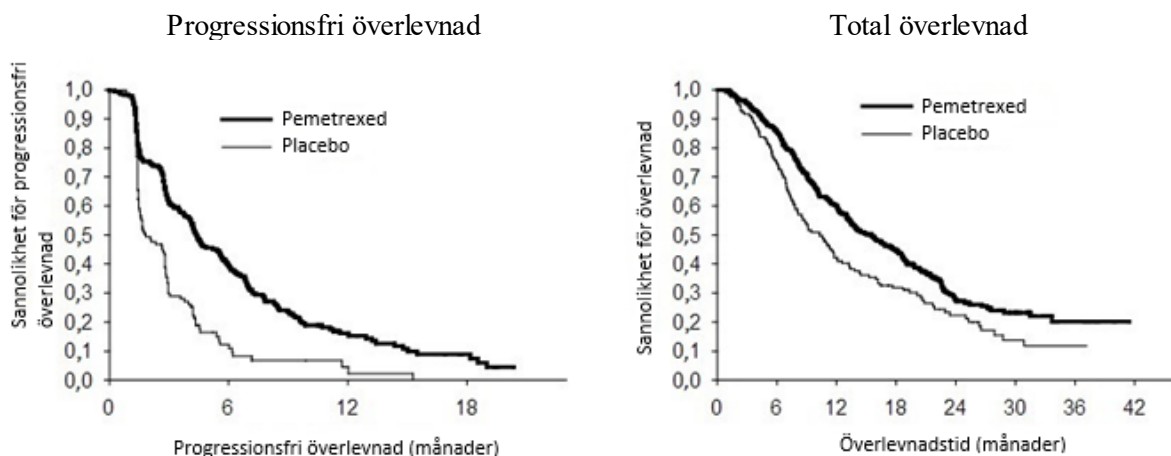
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n=581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=0,60, 95 % KI: 0,49–0,73, $p <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

I överensstämmelse med andra pemetrexed-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n=430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37–0,60, $p=0,00001$). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n=481) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56–0,88, $p=0,002$). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed-armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56–0,88, $p=0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT

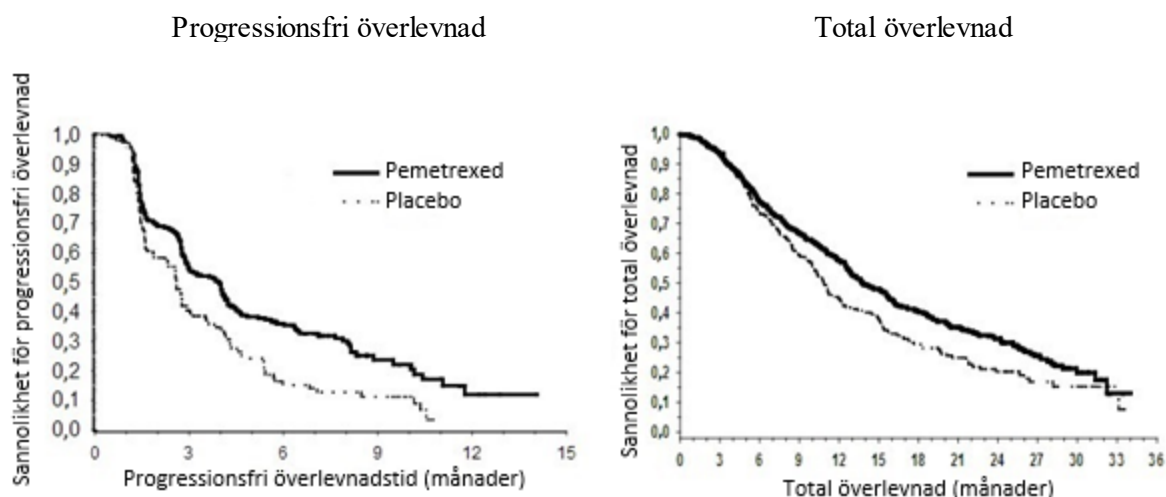
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed (n=359) med placebo (n=180). Bästa möjliga symtomatisk vård gavs till båda studiegrupperna. Patienterna hade lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9 % helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och 51,9 % hade stabil sjukdom. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av

pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placeboarmen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1 %) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

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

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var underhållsbehandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96, p=0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i liv eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7 % av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktionssvar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

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



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Saltsyra (för pH-justering)
Kaliumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Beredd lösning och infusionslösningar

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 96 timmar i kylskåp och rumstemperatur har visats för den beredda lösningen och infusionslösningen av pemetrexed. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tider och förhållanden för förvaring före

användning användarens ansvar, och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med gummipropp (klorbutyl) innehållande 500 mg pemetrexed. Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under beredning och utspädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Norameda som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Bered pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) med 20,2 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning för injektion 50 mg/ml (5 %) utan konserveringsmedel. En lösning (koncentrat till infusionsvätska) innehållande cirka 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**

4. Den valda volymen pemetrexedkoncentrat skall efter beredning ytterligare spädas med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning för injektion 50 mg/ml (5 %) utan konserveringsmedel till en total volym om 100 ml och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
6. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UAB Noramed
Meistrų 8A
02189 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34449

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7.12.2017 / 28.2.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.11.2022