

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed WH 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 25 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíargínín)

Eitt hettuglas með 4 ml þykkni inniheldur 100 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíargínín).

Eitt hettuglas með 20 ml þykkni inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexedtvíargínín).

Eitt hettuglas með 40 ml þykkni inniheldur 1.000 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíargínín).

Hjálparefni með þekkta verkun

Þetta lyf inniheldur 140 mg af própýlenglýkóli í hverju 4 ml hettuglasi, sem samsvarar 35 mg/ml.

Þetta lyf inniheldur 700 mg af própýlenglýkóli í hverju 20 ml hettuglasi, sem samsvarar 35 mg/ml.

Þetta lyf inniheldur 1400 mg af própýlenglýkóli í hverju 40 ml hettuglasi, sem samsvarar 35 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða örlítið gul eða brún, brúngul eða grængul lausn.

Sýrustig (pH) er á milli 8,3 og 9,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed WH samhliða cisplatíni er gefið til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

Pemetrexed WH samhliða cisplatíni er gefið sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed WH er gefið eitt sér sem viðhaldsmeðferð til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð þegar sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed WH er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjugerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pemetrexed WH má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Pemetrexed WH gefið samhliða cisplatíni

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed WH er 500 mg/m² líkamsyfirborðs gefinn sem innrennsli í bláæð (i.v.) á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatíns er 75 mg/m² líkamsyfirborðs gefið með innrennsli í æð (i.v.) á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexedsinnrennslis á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og nægan vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatíns. (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín).

Pemetrexed WH gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af pemetrexedi fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² líkamsyfirborðs gefinn með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Ráðlögð lyfjaforgjöf

Til að minnka tíðni og alvarleika húðeinkenna skal gefa barkstera daginn fyrir, sama dag og daginn eftir pemetrexedgjöf. Barksteraskammtar skulu jafngilda 4 mg af dexametasóni til inntöku tvisvar sinnum á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eituráhrif verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru til inntöku eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm) daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexed. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂-vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂-vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá pemetrexed með heildarblóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning, fyrir hvern skammt. Fyrir hverja lyfjagjöf á að gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrastarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lotu krabbameinslyfjameðferðar: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) á að vera ≥ 1.500 frumur/mm³ og blóðflögur eiga að vera ≥ 100.000 frumur/mm³. Kreatínínhreinsun á að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarblíurúbin á að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur-fosfatasi (ALK), aspartat-amínótransferasi (AST eða SGOT) og alanín-amínótransferasi (ALT eða SGPT) eiga að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur-fosfatasi, AST og ALT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk eru ásættanleg ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna eiga að vera byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Eftir að sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3 sem eiga við þegar Pemetrexed WH er notað eitt sér eða samhliða cisplatíni.

TAFLA 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC < 500 /mm ³ og lágmarksfjöldi blóðflagna ≥ 50.000 /mm ³	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatín)
Lágmarksfjöldi blóðflagna < 50.000 /mm ³ án tillits til lágmarks ANC	75 % af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatín)

Lágmarksfjöldi blóðflagna <50.000 /mm ³ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði pemetrexed og cisplatín)
--	---

^a Þetta viðmið er í samræmi við skilgreiningu National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) á \geq CTC 2. stigs blæðingu.

Ef sjúklingar fá eitúráhrif á ≥ 3 . stigi, sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eitúráhrifum á taugar) á að bíða með Pemetrexed WH þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja á meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín– Eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
Öll eitúráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75 % af síðasta skammti	75 % af síðasta skammti
Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4.	75 % af síðasta skammti	75 % af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti

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

^b Eitúráhrif á taugar útilokuð

Í töflu 3 eru upplýsingar um ráðlagða skammtaaðlögun fyrir pemetrexed og cisplatín þegar um er að ræða eitúráhrif á taugar. Sjúklingar eiga að hætta meðferð ef vart verður við eitúráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir pemetrexed (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatín – Eitúráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af pemetrexed (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatín (mg/m²)
0 – 1	100 % af síðasta skammti	100 % af síðasta skammti
2	100 % af síðasta skammti	50 % af síðasta skammti

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

Hætta skal meðferð með Pemetrexed WH ef sjúklingur verður fyrir eitúráhrifum af stigi 3 eða 4, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki eða ef skammtur hefur verið minnkaður tvisvar eða strax ef vart verður eitúráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

Börn

Meðferð með Pemetrexed WH við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð á ekki við hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

(Stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauklasíunarhraða):

Brotthvarf pemetrexeds er aðallega óbreytt með útskilnaði um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun ≥ 45 ml/mín. umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexed hjá þeim (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli AST (SGOT), ALT (SGPT) eða heildarbílírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi svo sem bílírúbín $>1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða amínótransferasa $>3,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða $>5,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur) ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

Sjá kafla 6.6 varðandi varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en Pemetrexed WH er meðhöndlað og gefið.

Pemetrexed WH er til notkunar í bláæð. Pemetrexed WH á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvernar 21 dags meðferðarlotu. Leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs sem kemur fram í daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturverkun. Fylgjast ætti með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki ætti að gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að vera byggðar á lægsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá minni eituráhrifum og fækkun eitrunartilfella af stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd eins og daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4 þegar for-meðhöndlað var með fólínsýru og vítamín-B₁₂ var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexedi að taka fólínsýru og vítamín-B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða sambærilegu lyfi) getur lækkað tíðni og dregið alvarleika einkenna á húð (sjá kafla 4.2).

Takmarkaður fjöldi sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 45 ml/mín. hefur verið rannsakaður. Þess vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun <45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja eins og íbúprófens og asetýlsalisýlsýru ($>1,3$ g á dag) í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed-meðferð skal rjúfa meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k.5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum sem þetta kom fram hjá voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnvandamála, þar með talin vessapurrd eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið tilkynnt um nýrnaþvaghlaup og drep í nýrnaþíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í nýrnaþíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid) eins og fleiðrúvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexedi hefur ekki verið skilgreind fyllilega. Í 2. stigs rannsókn á pemetrexedi hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást enginn munur á jafnvægisþéttni pemetrexedskammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexedmeðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessapurrd hefur komið fram vegna eituráhrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatíni. Þess vegna eiga sjúklingar að fá fullnægjandi ógleðistillandi lyf og nægan vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg meintilvik í hjarta og æðum í klínískum rannsóknum með pemetrexedi þar með talin hjartadrep og meintilvik í heilaæðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti tengda hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun með lifandi veikluðu bóluefni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexedmeðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (radiation recall) hjá sjúklingum, nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brotthvarf pemetrexed er aðallega óbreytt um nýru með nýrnaþípluseytingu en minna með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cíclósporín) gæti hugsanlega leitt til hægari brotthvarfs pemetrexeds. Slíka samsetningu á að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt á að fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf pemetrexed með hemlum á virkni anjónaferjunnar OAT3 (organic anion transporter 3) (t.d. probenesíði, penicillini, prótónpumpuhemlum (PPIs)) hægir á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexedi.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (eins og íbúprófen > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexed.

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða notkun pemetrexeds og bólgueyðandi gigtarlyfja (t.d. íbúprófen) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við bólgueyðandi gigtarlyf með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal gera hlé á meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst í 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4). Ef samhliðagjöf bólgueyðandi gigtarlyfja er nauðsynleg skal hafa náði eftirlit með sjúklingum hvað varðar eituráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum með frymisögnum úr mannalífur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskiptaúthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumuskemmandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Ef ákveðið er að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á INR (International Normalised Ratio) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Óheimil samhliða notkun: Bóluefni gegn gulusótt: Hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkdómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun sem ekki er mælt með: Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, sem má ekki nota samhliða): hætta er á alvarlegum, hugsanlega banvænum sjúkdómi. Áhættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaefni. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota virka getnaðarvörn og að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu en pemetrexed eins og önnur krabbameinslyf er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg og að hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með pemetrexedi stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja- eða samsetta meðferð er að ræða, er beinmergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eitúráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímbólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eitúráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexed, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatíni, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMBD (pemetrexed og cisplatín vs GEMZAR og cisplatín, JMCH (pemetrexed og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi

Líffæra-flokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sykingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrninga-fæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna-fæð	Blóðlýsublóð-leysi af völdum sjálfsofnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmis lost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyntaugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðarslag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur				

		Aukin táramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctiv itis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)					
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar- truflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir				
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasegarek Millivefs- lungnabólga ^{bd}				
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingar- truflanir Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e				
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínótransferasa Hækkað gildi aspartat amínótransferasa		Lifrabólga			
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- róðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekju- dreplos ^b Blöðrusóttar- líki (pemphigoid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blóðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapöts- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem		

					Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatíníns Hækkað gildi kreatíníns í blóði ^e	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunarhraði				Flóðmiga (nephrogeni c diabetes insipidus) Drep í nýrnapiplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðarbólga				
Rannsóknar-niðurstöður		Hækkað gildi gamma-glútamýl-transferasa				
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunarbólga í vélinda Geislunarlungnabólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall phenomenon)		

^a með eða án daufkyrningafæðar

^b banvænt í sumum tilvikum

^c leiðir stundum til dreps í útlimum

^d með skerðingu á öndunargetu

^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

^f aðallega í neðri útlimum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt einkenni ofskömmunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímubólga, skynfjöldaugakvilli og útbrot. Við ofskömmun er hægt að búast við meðal annars beinmergsbælingu sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking með eða án hita, niðurgangur og/eða slímubólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíum fólínats/fólínsýru þegar ofskömmun pemetrexeds er meðhöndluð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, fólínsýruhliðstæður, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem virkar með því að trufla mikilvæga fólín-háða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidylsyntasa (TS), díhýdrófólat-redúktasi (DHFR) og glýcinamíð ríbonúkleótíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólatháð lykilensím fyrir *de novo* myndun týmidíns og þurín núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólátbera og fólátbindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexedi umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form fyrir tilstilli ensímsins fólýlpólýglútamat-syntasa. Pólýglútamatformin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel

enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á pólýglútamát er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minni mæli í venjulegum vef. Umbrotsefni pólýglútamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri lyfjaverkunar í illkynja frumum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pemetrexed hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind 3. stigs rannsókn með pemetrexed ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum sýndi að lifun lengdist klínískt marktækt um að miðgildi 2,8 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pemetrexedi og cisplatíni samanborið við cisplatín eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamíni B₁₂ til að minnka eituráhrif. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð hjá þýði allra sjúklinga sem var slembiraðað í meðferðararm sem fékk rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhópi var gerð hjá sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂-vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Niðurstöður þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5: Verkun pemetrexeds ásamt cisplatíni samanborið við cisplatín gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar sem fengu fulla viðbótarmeðferð	
	Pemetrexed/ cisplatín (N = 226)	Cisplatín (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatín (N = 168)	Cisplatín (N = 163)
Miðgildi-heildarlifunar (mánuðir) (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-gildi ^a	0,020		0,051	
Miðgildi tíma að versnun æxlis (mánuðir) (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-gildi ^a	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir) (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-gildi ^a	0,001		0,001	
Heildarsvörunartíðni ^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)
Fisher's exact p-gildi ^a	< 0,001		< 0,001	

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk

^a p-gildi vísar í samanburð milli arma.

^b Í pemetrexed-/cisplatínarminum, slembiraðað og meðhöndlað (N = 225) og full viðbótarmeðferð (N = 167)

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnað) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatín arminum (212 sjúklingar samanborið við arminn sem fékk cisplatín eitt sér (218 sjúklingar) með lungnakrabbameinseinkennakvarðanum (Lung cancer symptom scale). Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í prófum á lungnastarfsemi. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatín arminum og versnun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunarmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed í skammtinum 500 mg/m², var rannsakað sem einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1%.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem annað meðferðarúræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin 3. stigs rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem höfðu fengið lyfjameðferð áður, sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með docetaxeli (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á verkun meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um flöguþekjurgerð var að ræða (n = 399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) og var docetaxeli í hag þegar um flöguþekjurgerð var að ræða (n = 172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexed innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annari slembiraðaðri, 3. stigs samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versunar) pemetrexeds væri svipuð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með docetaxeli (n = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið docetaxel- meðferð (n=540).

Tafla 6: Verkun pemetrexed á lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð samanborið við docetaxel – þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
• Miðgildi (m)	8,3	7,9
• 95 % CI fyrir miðgildi	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95 % CI fyrir HR	(0,82 - 1,20)	
• P-gildi (HR) fyrir jafngildi (non-inferiority)	0,226	
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
• Miðgildi	2,9	2,9
• HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(n = 283)	(n = 288)
• Miðgildi	2,3	2,1
• HR (95 % CI)	0,84 (0,71 -0,997)	
Svörun (n: hægt að meta svörun)	(n = 264)	(n = 274)
• Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stöðugur sjúkdómur (%)	45,8	46,4

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; n = heildarfjöldi sjúklinga

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem fyrsta meðferðarúræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, 3. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatíni samanborið við gemcitabín og cisplatín hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og voru með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum (stig IIIb eða IV) sýndi að pemetrexed og cisplatín (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) náðist aðalendapunkturinn og verkun var svipuð og með gemcitabíni og cisplatíni (ITT meðferðarhópurinn, n = 863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI 0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópi. Næmnisgreiningar (sensitivity analyses) á aðalendapunktum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemtrexed og cisplatíns séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabíns og cisplatíns.

Lifun án versnunar sjúkdóms og heildarsvörunarhlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemtrexed og cisplatín samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabín og cisplatín (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildarsvörunarhlutfall var 30,6 % (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemtrexed og cisplatín samanborið við 28,2% (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabín og cisplatín. Upplýsingar um lifun án versnunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

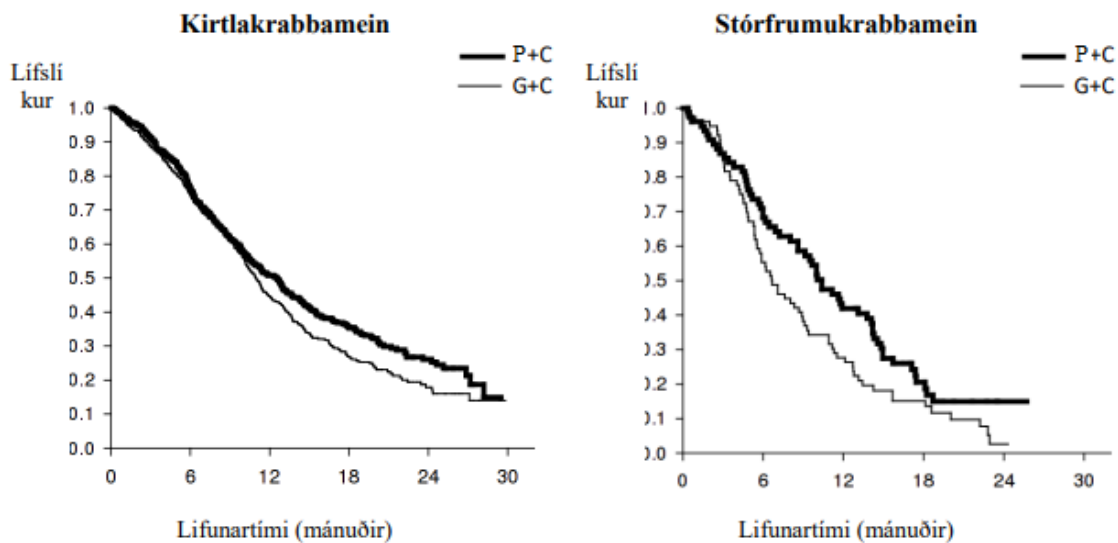
Greining á áhrifum vefjafraðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafraðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér fyrir neðan.

Tafla 7: Verkun pemtrexed + cisplatíns samanborð við gemcitabín + cisplatín sem fyrsta meðferðarúræði við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafraðilegir undirflokkar.

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafraðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)		Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi		
	Pemetrexed + cisplatín	Gemcitabine + cisplatín				
ITT meðferðarhópur (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Kirtlakrabbamein (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
Stórfrumukrabbamein (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
Annað (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
Flöguþekjukrabbamein (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

Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = intent to treat; n = þýði skv. meðferðaráætlun a Tölfræðilega marktækt hvað varðar jafngildi (non inferiority),, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (p< 0,001)

Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlifun sem metin er út frá vefjafræði



Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á aukaverkunum pemetrexeds og cisplatíns innan vefjafræðilegra undirhópa.

Sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatíni þurfti sjaldnar að gefa blóð (16,4% samanborið við 28,9, $p < 0,001$), rauðkornaþykkni (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og blóðflögur (1,8% samanborið við 4,5 %, $p = 0,002$). Sjúklingum þurfi sjaldnar að gefa erýtrópóetíni/darpópietíni (10,4% samanborið við 18,1%, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % samanborið við 6,1%, $p = 0,004$) og járn (4,3% samanborið við 7,0%, $p = 0,021$).

Lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu stuðningsmeðferðar ($n = 441$) við lyfleysu og BSC ($n = 222$) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem samanstóð af cisplatíni eða carboplatíni ásamt gemcitabíni, paclítaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 lotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n = 581$, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi annars vegar 4,0 mánuðir og hins vegar 2,0 mánuðir (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versunar sjúkdóms. Miðgildi fyrir heildarlifun fyrir heildarþýðið ($n = 663$) var 13,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95% CI: 0,65 til 0,95; $p = 0,01192$).

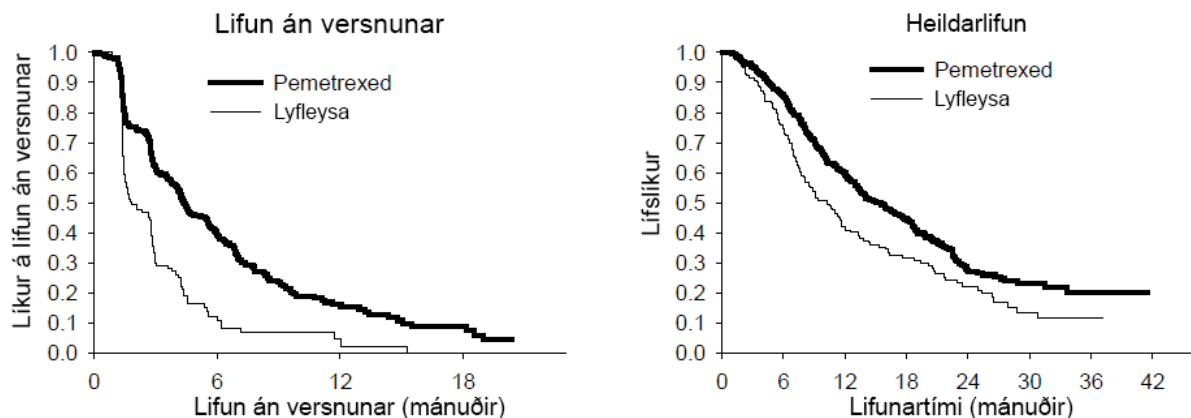
Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun samkvæmt vefjagerð lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð í JMEN. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð önnur en þau sem voru aðallega af flöguþekjagerð ($n = 430$ hópur

metinn af óháðum aðila) var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð önnur en þau sem voru aðallega afflöguþekjurgerð (n = 481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Að meðtalinni upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð önnur en þau sem eru aðallega af flöguþekjurgerð 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,71, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

Niðurstöður fyrir lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein sem aðallega var af flöguþekjurgerð sýndu engan ávinning af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Enginn munur af klínískri þýðingu kom fram á aukaverkunum pemetrexeds innan vefjafræðilegu undirhópanna.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð að frátöldum æxlum sem eru aðallega af flöguþekjurgerð:



PARAMOUNT

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkon og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu stuðningsmeðferðar (n = 359) og lyfleysu auk bestu stuðningsmeðferðar (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjurgerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 lotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð með pemetrexedi auk cisplatíns. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexed auk cisplatíns var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexed eða lyfleysu. 44,9% slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatíns. Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að vera með ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexedi auk cisplatíns fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og lyfleysu. Slembiröðuðum sjúklingum var gefin viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkon og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 lotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 lotur af lyfleysu.

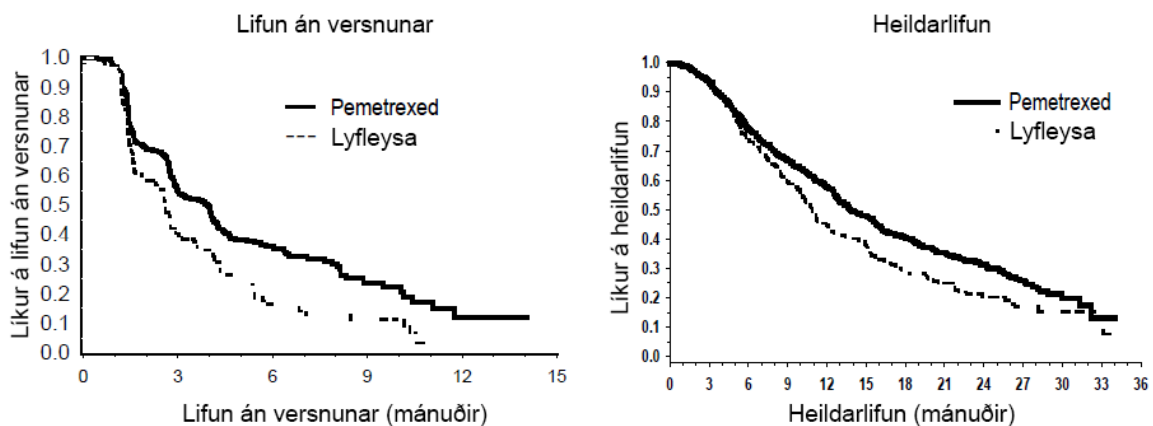
Í heildina luku 169 (47,1%) sjúklingar ≥ 6 lotum af pemetrexed viðhaldsmeðferð, sem samsvarar að minnsta kosti alls 10 meðferðarlotum af pemetrexedi.

Rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi tölfræðilega marktækt bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 472, hópnum metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexed- hópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn

sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall = 0,64; 95% CI: 0,51-0,81; p = 0,0002). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexedi auk cisplatíns sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatín (4 meðferðarlostur), var pemetrexedmeðferð tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa hvað varðar heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir borið saman við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,78, 95% CI= 0,64=0,64-0,96, p=0,0195). Á þeim tíma þegar endanlegt mat á lifun var gert voru 28,7% sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed borið saman við 21,7% úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raunáhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG frammistöðugildi, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms í hópnum. Tíðni lifunar eftir 1 ár og 2 ár hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var annars vegar 58 % og hins vegar 32 % samanborið við annars vegar 45 % og hins vegar 21 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatíni sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi fyrir heildarlifun 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,78; 95% CI=0,64- 0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð að undanskildum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjugerð (hópur metinn frá slembiröðun):



Aukaverkanir fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð pemetrexeds hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli sem fengu lyfið eitt sér í skömmtum frá 0,2 til 838 mg/m² gefið sem innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmál 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81 % próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Brotthvarf pemetrexeds er aðallega með þvagi þar sem 70 % - 90 % af gefnum skammti endurheimtust óbreytt í þvagi á fyrstu 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter). Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun 90 ml/mín.).

Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3 %. Heildarútsetning (AUC) og hámarks plasmabættni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlotur.

Samhliðagjöf á cisplatíni hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexed. Fólínsýra til inntöku og inndæling B₁₂ vítamíns í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum músum olli fækkun á lifandi fósturum, minni fósturþyngd, ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gómi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eitruverkunum á æxlun sem lýstu sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle-hundum með stakri inndælingu í bláæð (bolus) í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrönnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skert frjósemi karldýra.

Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

Pemetrexed olli hvorki stökkbreytingum í *in vitro* litningafrávikaprófum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum né Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenslandi (clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-Argínín
L-cystein
Própýlenglýkól
Sítrónusýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Pemetrexed WH inniheldur L-Argínín sem hjálparefni. L-Argínín er ósamrýmanlegt við cisplatín sem leiðir til niðurbrots cisplatíns. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

Innrennisslóngur skal skola eftir gjöf Premetrexed WH.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár (100 mg/4 ml)
3 ár (500 mg/20 ml)
3 ár (1000 mg/40 ml)

Þynnt lausn

Sýnt var fram á efnafræði- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennisslausna í 24 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C). Út frá örverufræðilega sjónarmiði skal nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax

eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

Geymið varið gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Má ekki frjósa.

Sjá kafla 6.3 geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed WH eru í hettuglösum af gerð I sem innihalda 4 ml, 20 ml eða 40 ml af þykkni. Hettuglösunum eru lokað með gúmmítappa (brómóbútýl), loki og flipa.

Eitt hettuglas með 4 ml þykkni (beinhvítur flipi) inniheldur 100 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíarginín).

Eitt hettuglas með 20 ml þykkni (blár flipi) inniheldur 500 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíarginín).

Eitt hettuglas með 40 ml þykkni (grænn flipi) inniheldur 1000 mg pemetrexed (sem pemetrexedtvíarginín).

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Pemetrexed skal þynna með smitgát fyrir gjöf með innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda pemetrexed-hettuglasa sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Viðeigandi rúmmál af pemetrexedþykkni skal þynna að 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósalausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
4. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýlklóríð- og pólýolefínhúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.
5. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
6. Pemetrexedlausnir eru einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur fyrir frumueyðandi lyf.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexedleka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexedleka úr æð hafa borist sem hafa ekki verið

metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað eins og önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/040/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. maí 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. febrúar 2025.