

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed W&H 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexed (sem pemetrexed tvínatríum).

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexed.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur um það bil 2,4 mmól (eða 54 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít til annaðhvort ljósgul eða grængul frostþurrkuð kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu:

Pemetrexed W&H samhliða cisplatíni er notað 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 W&H samhliða cisplatíni er notað sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed W&H er gefið sem einlyfja viðhaldsmeðferð við staðbundnu, langt gengnu lungnakrabbameini eða lungnakrabbameini með meinvörpum, sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbameini þar sem sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar platínium innihaldandi krabbameinsmeðferðar. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed W&H er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð, nema flöguþekjukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pemetrexed W&H má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Pemetrexed W&H gefið samhliða cisplatíni:

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed W&H fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar

21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatin er 75 mg/m² BSA gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatin. (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

Pemetrexed W&H gefið eitt sér:

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed W&H fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumgerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA gefið 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 pemetrexed gjöf. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexed einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru 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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 fyrir hvern skammt með heildar blóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning. Fyrir hverja lyfjagjöf skal taka blóðprufur til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) á að vera ≥ 1500 frumur/mm³ og blóðflagna á að vera ≥ 100.000 frumur/mm³.

Kreatínínhreinsun á að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarblífrúbin 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 er ásætlanlegt 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 W&H er notað eitt sér eða samhliða cisplatin.

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed W&H (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin - Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC $< 500/\text{mm}^3$ og lágmarksfjöldi blóðflagna $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed W&H og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna $< 50.000/\text{mm}^3$ án tillits til lágmarks ANC	75% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed W&H og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna $< 50.000/\text{mm}^3$ með blæðingu ^a , án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed W&H og cisplatin)

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

Ef sjúklingar fá \geq stig 3 eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eituráhrifum á taugar) skal bíða með Pemetrexed W&H þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja skal meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

Tafla 2 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed W&H (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin - Eituráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed W&H (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif 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 Taugaeiturvirkni útilokuð

Ef sjúklingur fær eituráhrif á taugar er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed W&H og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar skulu hætta meðferð ef vart verður við eituráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed W&H (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin - Eituráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed W&H (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (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 W&H ef sjúklingur verður fyrir eituráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eituráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

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 W&H við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð á ekki við hjá börnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

(Stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gauklasíunarhraða): Pemetrexed er aðallega útskilið óbreytt 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).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi:

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

Lyfjagjöf

Varðandi varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og Pemetrexed W&H lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Pemetrexed W&H á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hvernar 21 dags meðferðarlotu. Leiðbeiningar um blöndun og þynningu á Pemetrexed W&H fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6. Eftir blöndun fæst tær, litlaus eða gul til gulgræn eða gulbrún lausn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum 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 eiturvirkni. Fylgjast á með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki skal gefa sjúklingum pemetrexed fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaáðlaganir í síðari meðferðarlotum eiga 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 heildarminnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella 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 formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B₁₂ var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexed 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 jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá 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 (NSAID) eins og íbúprófens og acetýlsalisýlsýru ($> 1,3$ 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 NSAID lyfjum 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 þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnavandamála, þar með talið vessapurrd eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri 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 hólf (third space fluid) eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi á pemetrexed hefur ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexed hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólf sást engin munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í

plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

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

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexed þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaeðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumudrepanði lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti í 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 erfðafni. 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 pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexed.

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.

Þetta lyf inniheldur um það bil 54 mg af natríum í hverju hettuglasi. Taka þarf tillit til þessa hjá sjúklingum sem eru á saltskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnápípluseytingu en minna með gauklasíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsi lyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu á að nota með varúð. Ef nauðsynlegt er skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem eru einnig seyтуð um nýrnápíplur (t.d. probenesíð, penicillin) geta hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexed. Ef nauðsynlegt er skal fylgjast náið með kreatínínhreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun >80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen >1600 mg/dag) og stórir skammtar af acetylsalisýlsýru (>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 NSAID lyfjum eða acetylsalisýlsýru samhliða pemetrexed. Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID (t.d. íbúprófen) eða acetylsalisýlsýru 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 NSAID með lengri helmingunartíma eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexed 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 samhliða gjöf með NSAID-lyfja er nauðsynleg

skal hafa náíð 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* rannsókn með frymisagnir úr manna lifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumudrepani 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.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: Bóluefni gegn gulusótt: Hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun 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 brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeftir. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

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 mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með pemetrexed 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 pemetrexed, hvort sem um einlyfja- eða samhliða meðferð er að ræða, er beinmergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eituráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eituráhrif á nýru, hækkaðir amínótransferasar, skalli, þreyta, ofþornun, útbrot,

sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrepos 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, JMDB, 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: $< 1/10.000$ og 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 (ALIMTA vs docetaxel), JMDB (ALIMTA og cisplatín vs GEMZAR og cisplatín, JMCH (ALIMTA og cisplatín vs cisplatín), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs. lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Hálsbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrningafæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumnafæð	Blóðlýsublólleysi af völdum sjálfsöfnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráðaofnæmislost		
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð				
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skynaugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðar-slag Innankúpu-blæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin tármyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttar-	Hjartaöng Drep í			

		truflanir	hjartavöðva Kransæða- sjúkdómur Ofanslegla- sláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnasega- rek Millivefs- lungnabólga ^{b,d}			
Meltingarfæri	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingartruflani r Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaþarmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^e			
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínó- transferasa Hækkað gildi aspartat amínó- transferasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflögnun	Oflitun Kláði Regnboga- roðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens- Johnson heilkenni ^b Húðþekju- dreplos ^b Blöðrusóttar- líki (pemphigoid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúð- þekjulos (acquired epidermo- lysis bullosa) Roðapots- bjúgur ^f Sýndarhúð- beðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvafæri	Minnkuð úthreinsun kreatíníns Hækkað gildi kreatíníns í blóði ^e	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar- hraði				Flóðmiga (nephro- genic diabetes insipidus) Drep í nýrna-

						píplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðarbólga				
Rannsóknaniðurstöður		Hækkað gildi gammaglútamýltransferasa				
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, slím bólga, skynfjöltaugakvilli 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 slím bólga 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 verku: Fólínsýruhliðstæða, ATC-flokkur: L01BA04

Pemetrexed W&H er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólínháða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamið ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólat háð lykilensím fyrir de novo myndun tymidíns og purín núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólat bera og fólat bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexed umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folylpolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamat er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats 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).

Verkunarháttur

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind fasa 3 rannsókn með pemetrexed ásamt cisplatin samanborið við cisplatin eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum hefur sýnt klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexed og cisplatin, en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatin eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirkni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhóp var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér að neðan:

Verkun pemetrexed ásamt cisplatin vs. cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Sjúklingar sem fengu fulla viðbótarmeðferð	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (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*	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram 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*	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*	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni** (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*	<0,001		<0,001	

Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk

* p-gildi vísar í samanburð milli arma.

** Í pemetrexed/cisplatin arminum, slembiröðuðum og meðhöndluðum (N=255) og full viðbótarmeðferð (N = 167)

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnaud) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatin eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnkrabbameins einkenna kvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemissprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatin arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunararmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed 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. Heilarsvörunartíðnin var 14,1%.

NSCLC, sem annað meðferðarúrræði:

Fjölsetra, slembiröðuð, opin fasa 3 rannsókn með pemetrexed samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed (fjöldi n = 283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxel (fjöldi n = 288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegar þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum meðferðar á heildarlifun var pemetrexed í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 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 docetaxel í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 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 annarri slembiraðaðri, III. stigs samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versunar) pemetrexeds er svipuð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með docetaxel (n = 41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa áður fengið docetaxel meðferð (n=540).

Verkun pemetrexed á NSCLC 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)	
• Non-inferiority p-gildi (HR)	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: hæf til svörunar)	(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

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði:

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn með pemetrexed og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, n = 862) uppfylltu

aðalendapunkturinn og sýndi klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (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 meðferðarhópnum. Næmnisgreiningar 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 pemetrexed og cisplatin séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin. Lifun án versnunar og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI 0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6% (95% CI 27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2% (95% CI 25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir). Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér að neðan.

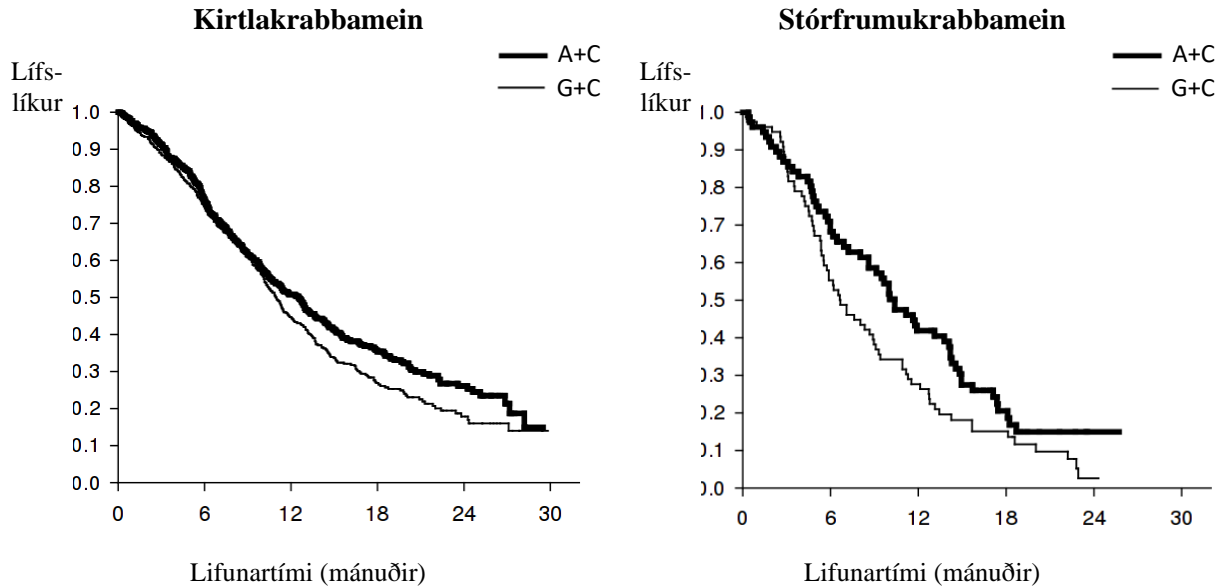
Verkun pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabin + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð - Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar.

ITT þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT meðferðarhópur (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
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
Stórar frumur (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 Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1.17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (p<0,001)

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



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexed og cisplatin innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexed og cisplatin þurftu færri blóðgjafir (16,4 % samanborið við 28,9, $p < 0,001$), gjafir rauðkornabykknis (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8% gegn 4,5%, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythroipoiteini/darpopietini (10,4% miðað 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%, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð:

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) ($n = 441$) við lyfleysu og BSC ($n = 222$) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihéldu cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexed 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 pemetrexed og 3,5 meðferðarlotu með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexed.

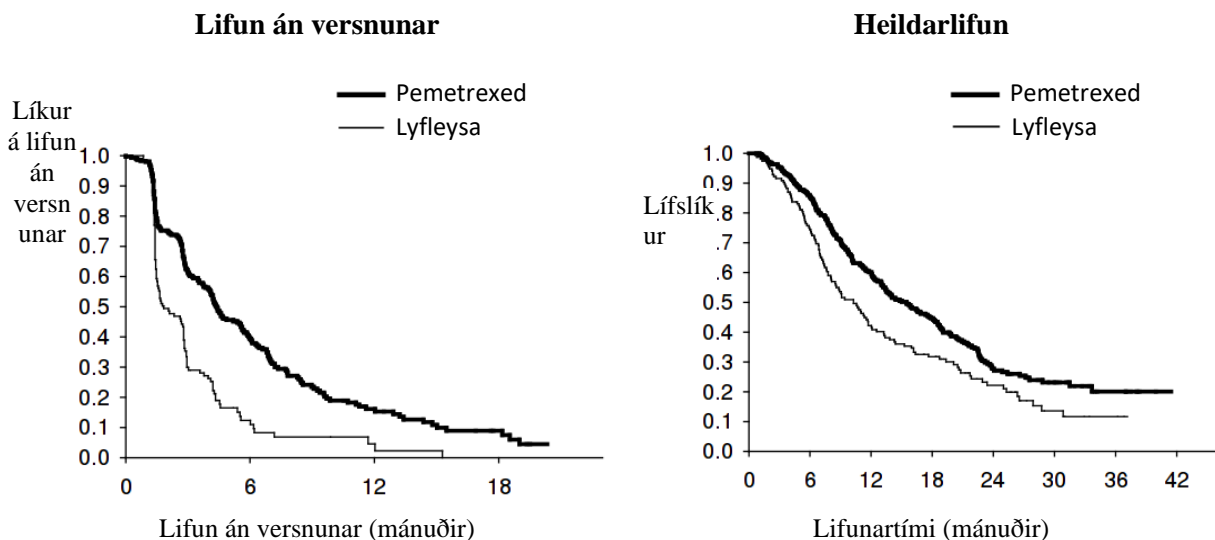
Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lífun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ($n = 581$, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir) (áhættuhlutfall = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lífun án sjúkdóms versunar. Miðgildi heildarlífunar (Overall survival, OS) hópsins ($n = 663$) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn 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 pemetrexed, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð ($n = 430$ hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lífun án versunar 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 NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins (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 meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð 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 á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð sýndi engan ávinning af notkun pemetrexed fram yfir lyfleysu.

Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexed innan vefjafræðilegra undirhópa.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versnunar (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexed samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð:



PARAMOUNT

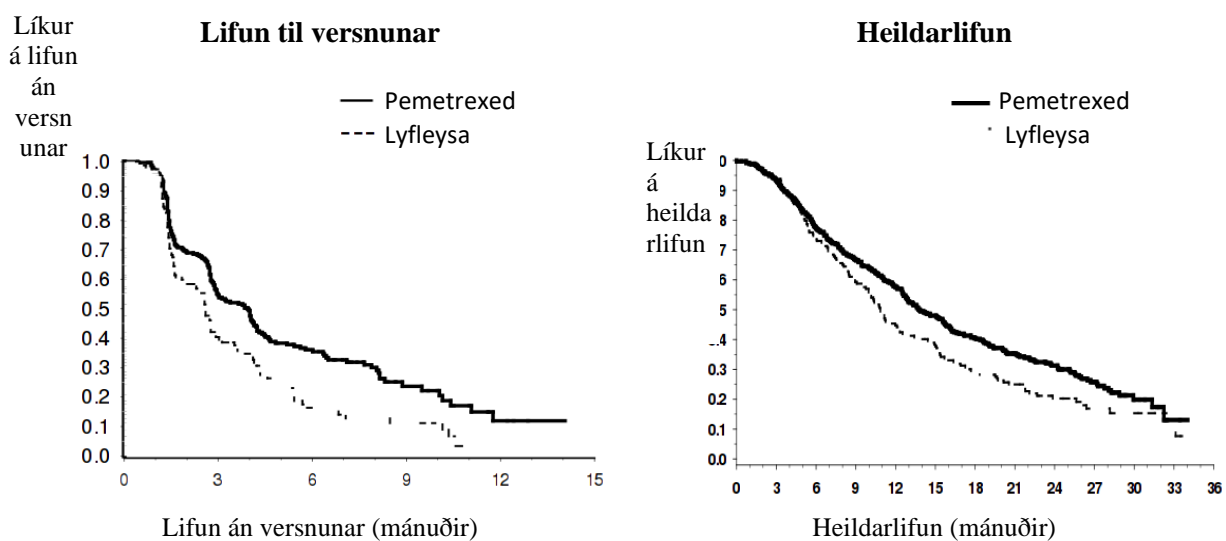
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexed auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (n = 359) og lyfleysu auk BSC (n = 180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjugerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfja-meðferð með pemetrexed auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexed auk cisplatins 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 pemetrexed auk cisplatins. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexed auk cisplatins 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. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexed og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1%) sjúklingar ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemetrexed samtals.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist og sýndi tölfræðilega marktækt bætt lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (n = 472, hópur 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 staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexed auk cisplatins 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 pemetrexed ásamt cisplatin (4 meðferðarlotur), var pemetrexed meðferð tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa fyrir 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. Raun áhrif meðferðar með pemetrexed voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG PS, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á OS og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) í hópnum. Lifunartíðni á 1 og 2 ári hjásjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexed ásamt cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 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 (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexed miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjurabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)



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

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmunum 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 sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi þar sem 70% - 90% af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á 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 blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahlvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir marga meðferðarlotur.

Samhliða gjöf á cisplatins 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 eiturvirkni í æxlunarfærum sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnunar á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Natríum hýdroxíð (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Pemetrexed er ósamrýmanlegt 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.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Þegar þær eru blandaðar samkvæmt leiðbeiningum, innihalda blandaðar lausnir og innrennslislausnir Pemetrexed W&H engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni. Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra lausna og innrennslislausna í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa og hvítu ál smelluloki sem inniheldur 500 mg af pemetrexed.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennsli í bláæð.
2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed W&H hettuglása sem þarf. Hvert hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexed til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexed. Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus eða gul eða gulgræn eða gulbrún á lit. Sýrustig fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. **Frekari þynningar er þörf.**
4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefið í innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed innrennslislyf, lausn sem er útbúið eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefínhúðað lyfjagjafasett og innrennslistoka.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf: Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Mælt er með notkun 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 pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka 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 með önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/032/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. apríl 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. október 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. september 2022.