

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Armisarte 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pemetrexed (pemetrexedum) (som pemetrexeddiacid).

Hvert 4 ml hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 34 ml hætteglas indeholder 850 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 40 ml hætteglas indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Koncentratet er en klar, farveløs til svagt gullig eller gul-grønlig opløsning, pH er mellem 7,0 og 8,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed er indiceret til behandling af kemoterapinaive patienter med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

Pemetrexed er indiceret til behandling sammen med cisplatin, som 1. linje-behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

Pemetrexed er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, hos patienter, hvis sygdom ikke har vist progression umiddelbart efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Pemetrexed er indiceret som 2. linjes monoterapi til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pemetrexed må kun administreres under tilsyn af en læge, som er kvalificeret i brugen af kemoterapi mod cancer.

Pemetrexed i kombination med cisplatin

Den anbefalede dosis af pemetrexed er 500 mg/m² legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie. Den anbefalede dosis cisplatin er 75 mg/m² legemsoverflade infunderet over 2 timer cirka 30 minutter efter afsluttet infusion af pemetrexed på den første dag i hver 21-dages-serie. Patienten skal have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter indgift af cisplatin. (Se også produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

Pemetrexed givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af pemetrexed 500 mg/m² legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie.

Præmedicineringsregime

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der indgives et kortikosteroid-præparat dagen før, på dagen for og dagen efter indgift af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason indgivet oralt 2 gange dagligt (se pkt. 4.4).

For at mindske risikoen for toksicitet skal patienter, der er i behandling med pemetrexed, også have vitamintilskud (se pkt. 4.4). Patienter skal dagligt tage et oralt folsyretilskud eller en multivitamin indeholdende folsyre (350-1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de sidste syv dage inden indgift af den første dosis pemetrexed, og doseringen skal fortsætte under hele behandlingsforløbet og i 21 dage efter indgift af den sidste dosis pemetrexed. Patienter skal også have en intramuskulær injektion af B₁₂-vitamin (1.000 mikrogram) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B₁₂-vitamin kan indgives samme dag som pemetrexed.

Monitorering

Patienter i behandling med pemetrexed, skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse trombocytaltal. Inden hver administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Før påbegyndelse af en kemoterapiserie skal patienter opfylde følgende parametre: Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytaltallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatinin-clearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den normale øvre grænseværdi er acceptabelt, hvis patientens lever er beskadiget af tumor.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer i begyndelsen af en efterfølgende serie skal baseres på hæmatologisk nadir eller den maksimale ikke-hæmatologiske toksicitet fra den foregående behandlingsserie. Behandlingen kan eventuelt udsættes, så der er tilstrækkelig tid til rekonvalescens. Efter rekonvalescens skal patienter efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af pemetrexed som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – hæmatologisk toksicitet	
ANC-nadir < 500 /mm ³ og nadir for trombocytter ≥ 50.000 /mm ³	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000/ mm ³ med blødning ^a uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)

^aDisse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på ≥CTC grad 2 blødning.

Hvis patienter udvikler ikke-hæmatologisk toksicitet ≥ grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med pemetrexed seponeres, indtil patientens værdier er nået ned på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for pemetrexed (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologisk toksicitet ^{a, b}		
	Dosis af pemetrexed (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Al toksicitet af grad 3 eller 4 undtagen mucositis	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Alle tilfælde af diarré, der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré af grad 3 eller 4.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Mucositis af grad 3 eller 4	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)

^b Undtagen neurotoksicitet

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for pemetrexed og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for pemetrexed (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
CTC^a-grad	Dosis af pemetrexed (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
0-1	100 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis
2	100 % af tidligere dosis	50 % af tidligere dosis

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)

Behandlingen med pemetrexed skal afbrydes, hvis patienten efter to dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Særlige populationer

Ældre

Der er i kliniske studier ikke fundet tegn på, at patienter på 65 år eller ældre har forøget risiko for bivirkninger sammenlignet med patienter under 65 år. Der kræves ingen særlige dosisreduktioner ud over de, der anbefales til alle patienter.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge pemetrexed til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungecancer i den pædiatriske population.

Patienter med nedsat nyrefunktion (standardformel, der er udviklet af Cockcroft og Gault, eller glomerulær filtrationshastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden)

Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrene. I kliniske studier krævede patienter med en kreatinin-clearance på ≥ 45 ml/min ingen særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatinin-clearance under 45 ml/min, og pemetrexed anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem ASAT, ALAT eller total-bilirubin og pemetrexeds farmakokinetik. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin $> 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi og/eller aminotransferase $> 3,0$ gange den normale øvre grænseværdi (uden forekomst af levermetastaser) eller $> 5,0$ gange den normale øvre grænseværdi (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Amisarte er til intravenøs brug. Det skal administreres som en intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages serie.

For information om sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af pemetrexed, og for instruktioner vedrørende fortynding af Amisarte før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

Samtidig brug af vaccination mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pemetrexed kan hæmme knoglemarvsfunktionen, hvilket kan ytre sig som neutropeni, trombocytopeni og anæmi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppression er normalt den dosisbegrænsende toksicitet. Under behandlingen skal patienten monitoreres for myelosuppression, og pemetrexed må ikke gives til patienter, før det absolutte neutrofilantal (ANC) igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocyt-tallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocyt-tal og maksimal ikke-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en mindre toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter af grad 3/4 såsom neutropeni, febril neutropeni og infektion med neutropeni af grad 3/4, når patienterne var i forbehandling med folsyre og B₁₂-vitamin. Alle patienter, der skal behandles med pemetrexed, skal derfor bedes om at tage et profylaktisk tilskud af folsyre og B₁₂-vitamin for at reducere den behandlingsrelaterede toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om hudreaktioner hos patienter, som ikke modtog forbehandling med et kortikosteroidpræparat. Forbehandling med dexamethason (eller tilsvarende) kan reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatinin-clearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance på < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance på 45-79 ml/min) skal undgå at tage non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre (>1,3 g daglig) i mindst 2 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens, som er egnet til behandling med pemetrexed, skal behandling med NSAID-præparater med en lang halveringstid afbrydes mindst 5 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusive akut nyresvigt, med pemetrexed både som eneste lægemiddel, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af de patienter, der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, tidligere hypertension eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose blev også indberettet efter markedsføring af lægemidlet både med pemetrexed alene og i kombination med andre cytostatika. De fleste af disse bivirkninger forsvandt efter seponering af pemetrexed. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f.eks. hypernatræmi).

Effekten af ekstracellulærvæske, såsom pleuraeffusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et pemetrexed fase 2-studie med 31 patienter med solide tumorer og stabil ekstracellulærvæske viste ingen forskel i pemetrexeds dosis-normaliserede plasmakoncentrationer eller clearance sammenlignet med patienter uden ekstracellulære væskeansamlinger. Derfor bør drænage af ekstracellulære væskeansamlinger inden behandling med pemetrexed overvejes, men er muligvis ikke nødvendig.

Grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombinationsbehandling med cisplatin forekommer der observationer på svær dehydrering. Patienter skal derfor have modtaget passende anti-emetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed er der ikke almindeligt rapporteret om svære kardiovaskulære hændelser herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser sædvanligvis når pemetrexed gives i kombination med et andet cytotoxisk lægemiddelstof. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er observeret, havde allerede kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

Svækkelse af immunsystemet er almindelig hos kræftpatienter. Som et resultat heraf frarådes samtidig indgift af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have skadelige genetiske virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem. På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed og i 6 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret om tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som fik strålebehandling enten før, under eller efter behandling med pemetrexed. Man skal være særlig opmærksom ved disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved brug af andre radiosensibiliserende stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af radiation recall hos patienter, som uger eller år forinden har modtaget strålebehandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pemetrexed udskilles primært uforandret gennem nyrerne ved tubulær sekretion og i mindre grad ved glomerulær filtration. Samtidig behandling med nefrotoksiske aktive stoffer (f.eks. aminoglycosid, loop-diuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan resultere i forsinket clearance af pemetrexed.

Denne kombination skal anvendes med forsigtighed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig indgivelse af pemetrexed og OAT3-hæmmere (organisk anion-transporter 3) (f.eks. probenecid, penicillin, protonpumpehæmmere (PPI)) resulterer i en forsinket clearance af pemetrexed. Der skal udvises forsigtighed, når disse stoffer bruges i kombination med pemetrexed.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1.600 mg/dag) og acetylsalicylsyre i høje doser ($\geq 1,3$ g daglig) nedsætte udskillelsen af pemetrexed, og dermed øge forekomsten af bivirkninger relateret til pemetrexed. Der skal derfor udvises forsigtighed ved indgift af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance 45-79 ml/min) bør samtidig administration af pemetrexed og NSAID-præparater (for eksempel ibuprofen) eller acetylsalicylsyre i højere doser undgås 2 dage inden, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4).

Da der ikke foreligger data om potentielle interaktioner mellem pemetrexed og NSAID-præparater med længere halveringstid, såsom piroxicam og rofecoxib, skal behandling med disse afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af NSAID-præparater er nødvendig, skal patienterne følges nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af aktive stoffer, der metaboliseres af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaktioner, der er fælles for alle cytotoxiske stoffer

På grund af den forøgede risiko for trombotiske komplikationer hos cancerpatienter anvendes anti-koagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intra-individuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Følgende samtidig brug er kontraindiceret: Gul feber vaccine: risiko for generel vaccine sygdom med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Følgende samtidig brug frarådes: Levende svækkede vacciner (med undtagelse af gul feber, for hvilken samtidig brug er kontraindiceret): risiko for systemisk sygdom med mulig dødelig udgang. Risikoen øges hos patienter, som i forvejen har et svækket immunforsvar på grund af deres tilgrundliggende sygdom. Brug en inaktiveret vaccine, hvis muligt (poliomyelitis) (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Kontraception til mænd og kvinder

Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandling med pemetrexed og i 6 måneder efter endt behandling.

Det tilrådes, at kønsmodne mænd bruger effektiv prævention og ikke gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pemetrexed til gravide kvinder, men ligesom andre anti-metabolitter formodes pemetrexed at kunne forårsage alvorlige misdannelser, hvis det indgives under graviditeten. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fostret (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pemetrexed udskilles i human mælk, og en påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pemetrexed (se pkt. 4.3).

Fertilitet

På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pemetrexed påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis han/hun oplever træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger relateret til pemetrexed ved både monoterapi og kombinationsbehandling, er knoglemarvssuppression med anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni samt gastrointestinal toksicitet med anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet, forhøjede aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 4 viser bivirkninger, uanset kausalitet, ved brug af pemetrexed som monoterapi eller i kombination med cisplatin fra de pivotale registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og efter markedsføring.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA organklasser. Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppigheden: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMBD (pemetrexed og cisplatin versus gemcitabin og cisplatin, JMCH (pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin), JMEN og

PARAMOUNT (pemetrexed plus den bedste understøttende pleje versus placebo plus den bedste understøttende pleje) og fra efter markedsføring.

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermo- hypodermi- tis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk shock		
Metabolisme og ernæring		Dehydrering				
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed	Cerebrovaskulær hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunctivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfarkt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytmi			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal- smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning			

	Kvalme		Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^e			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudocellulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatinin-clearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter Slimhindeinflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma-glutamyltransferase				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Stråleinduceret oesophagitis Stråleinduceret pneumonitis	Recall fænomen		

- ^a med og uden neutropeni
- ^b i nogle tilfælde dødelige
- ^c i nogle tilfælde førende til nekrose i ekstremiteter
- ^d med respirationsinsufficiens
- ^e kun set i kombination med cisplatin
- ^f hovedsageligt i underekstremiteterne

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De rapporterede symptomer ved overdosering omfattede neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfattede knoglemarvshæmning, som ytrede sig ved neutropeni, trombocytopeni og anæmi. Derudover kan der optræde infektion med eller uden feber, diarré og/eller mucositis. Hvis der er mistanke om overdosering, skal patienten monitoreres med blodtællinger og eventuelt i understøttende behandling. Til afhjælpning af en overdosering af pemetrexed bør det overvejes at anvende kalciumfolinat/folsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

Pemetrexed er et bredspektret anti-cancer-antifolat, som virker ved at forstyrre de centrale folatafhængige metaboliske processer, der er afgørende for celledannelsen.

In vitro-forsøg har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne både via to proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase. Polyglutamatformerne forbliver i cellerne og fungerer som endnu mere potente hæmmere af TS og GARFT. Polyglutamation er en tids- og koncentrationsafhængig proces, som primært finder sted i tumorceller og i mindre grad i normalt væv. Polyglutamerede metabolitter har en forøget intracellulær halveringstid, hvilket resulterer i en forlænget virkning af det aktive stof i maligne celler.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med pemetrexed i alle undergrupper af den pædiatriske population for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Klinisk virkning

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed sammen med cisplatin *versus* cisplatin alene til patienter, der ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som led af malignt pleuramesoteliom, viste, at de patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde en klinisk meningsfuld længere median-levetid på 2,8 måneder end patienter, som kun blev behandlet med cisplatin.

I løbet af studiet blev patienternes behandling suppleret med et lavdosistilskud af folsyre og B₁₂-vitamin for at mindske toksiciteten. Den primære analyse af dette studie blev udført på en population bestående af alle de patienter, som var randomiseret til en behandlingsarm, og som modtog studielægemidlet (randomiseret og behandlet). Der blev udført en undergruppeanalyse af de patienter, som fik et folsyre- og B₁₂-vitamintilskud under hele studieforløbet (fuldt tilskud). Resultaterne af disse effektanalyser er vist i nedenstående tabel:

Tabel 5. Effekt af pemetrexed sammen med cisplatin *versus* cisplatin alene til patienter med malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiseret og behandlet patienter		Fuldt tilskud patienter	
	pemetrexed/cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	pemetrexed/cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Median overlevelse (OS) (måneder) (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-værdi*	0,020		0,051	
Median-tid til tumorprogression (måneder) (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-værdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvigt (måneder) (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-værdi*	0,001		0,001	
Samlet responsrate** (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)
Fishers eksakte p-niveau*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

* p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

** I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiseret og behandlet (n = 225) og fuldt tilskud (n = 167)

Ved hjælp af lungecancersymptomskaalen blev der påvist en statistisk signifikant bedring af de klinisk relevante symptomer (smerte og dyspnø) i forbindelse med malignt pleuramesoteliom i pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) *versus* armen med cisplatin alene (218 patienter). Der blev også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlings-armene viste sig ved en forbedring af lungefunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen og en med tiden dårligere lungefunktion i kontrolarmen.

Der foreligger en begrænset mængde data for de patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev behandlet med pemetrexed alene. Pemetrexed i en dosis på 500 mg/m² blev undersøgt som enkeltstof-behandling til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, 2. linje-behandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungekræft), der tidligere var behandlet med kemoterapi, har vist en median-overlevelsestid på 8,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pemetrexed (intent-to-treat-population n = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (ITT n = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på overlevelse var til fordel for pemetrexed *versus* docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n=399; 9,3 *versus* 8,0 måneder, justeret HR= 0,78; 95 % CI= 0,61-1,00; p= 0,047) og til fordel for docetaxel for carcinom af pladeepitelceller (n= 172; 6,2 *versus* 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 %

CI= 1,08-2,26; p= 0,0018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret fase 3 kontrolleret studie tyder på, at effektdata (total overlevelse, progressionsfri overlevelse) for pemetrexed er sammenlignelig for patienter, som tidligere er behandlet med docetaxel (n = 41), og patienter, som ikke tidligere har fået docetaxelbehandling (n = 540).

Tabel 6. Effekt af pemetrexed versus docetaxel mod NSCLC – ITT-population

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95 %-CI for median	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 %-CI for HR	(0,82-1,20)	
▪ P-værdi for non-inferioritet (HR)	0,226	
Progressionsfri overlevelse (måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 %-CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Tid til behandlingssvigt (TTTF – måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 %-CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Respons (n: kvalificeret til respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Responsrate (%) (95 %-CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabil sygdom (%)	45,8	46,4

Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = hazard-ratio; ITT = intent to treat; n = samlet populationsstørrelse.

NSCLC, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin mod gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase IIIb eller IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) viste, at pemetrexed plus cisplatin (Intent-To-Treat [ITT] population n = 865) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 % CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie, havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1.

De primære effektanalyser var baseret på ITT-populationen. Følsomhedsanalyser af hovedvirkningens endepunkter blev også bedømt ud fra den protokolkvalificerede (PQ) population. Effekttalyser med brug af PQ-populationen er konsistente med analyser for ITT-populationen og understøtter non-inferioriteten af AC mod GC.

Progressionsfri overlevelse (PFS) og størrelsen af det totale respons var ens mellem de to behandlingsarme: Middel PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin mod 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret hazard ratio 1,04; 95 % CI = 0,94-1,15) og det totale respons var 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) for pemetrexed plus cisplatin mod 28,2 % (95 % CI = 25,0-31,4) for gemcitabin plus cisplatin. PFS data blev delvist bekræftet af en uafhængig undersøgelse (400/1715 patienter blev randomiseret og udvalgt til undersøgelsen).

Analysen af indvirkningen på NSCLC-histologien for total overlevelse viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi, se nedenstående tabel.

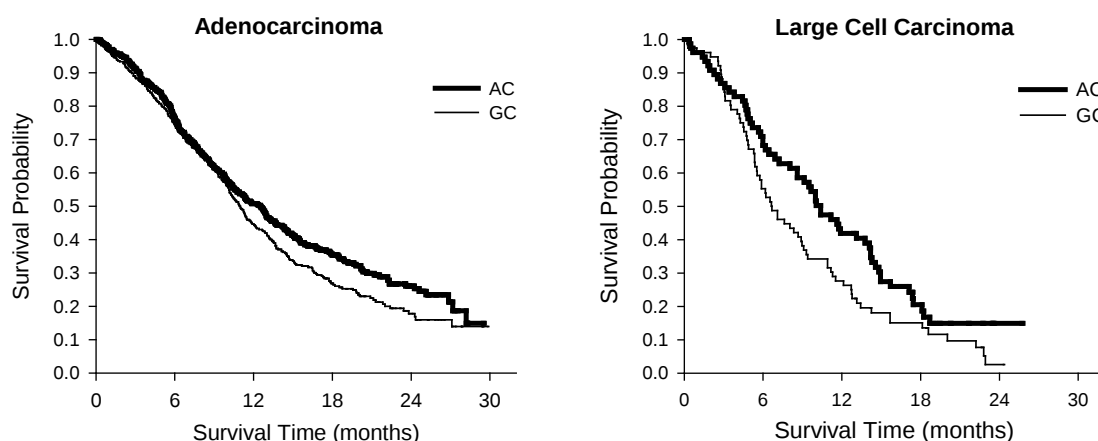
Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin mod gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer – ITTpopulation og histologiske undergrupper.

ITT-population og histologiske undergrupper	Middel overlevelse i måneder (95 % CI)				Justeret Hazard ratio (HR) (95% CI)	Superioritet p-værdi
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
ITT population (N = 1.725)	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
Adenocarcinom (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
Store celler (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
Andre (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
Pladeepitelceller (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

Forkortelser: CI = konfidensinterval; ITT = intent-to-treat; N = samlet populationsstørrelse.

^a Statistisk signifikans for non-inferioritet med hele konfidensintervallet for HR pænt under 1,17645 for non-inferioritet-margin ($p < 0,001$).

Kaplan Meier-kurver over overlevelse (OS, overall survival) efter histologi



Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed plus cisplatin inden for de histologiske undergrupper.

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde brug for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; $p < 0,001$), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; $p < 0,001$) og blodpladettransfusioner (1,8 % mod 4,2 %; $p = 0,002$). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; $p = 0,004$) og midler med jern (4,3 % mod 7,0 %; $p = 0,021$).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling

JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) ($n = 441$) med placebo plus BSC ($n = 222$) hos patienter med lokalt fremskreden (trin IIIB) eller metastatisk (trin IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke fik bedring efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performansstatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev

målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført 1. linje-(induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serie vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serie af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serie og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serie med pemetrexed.

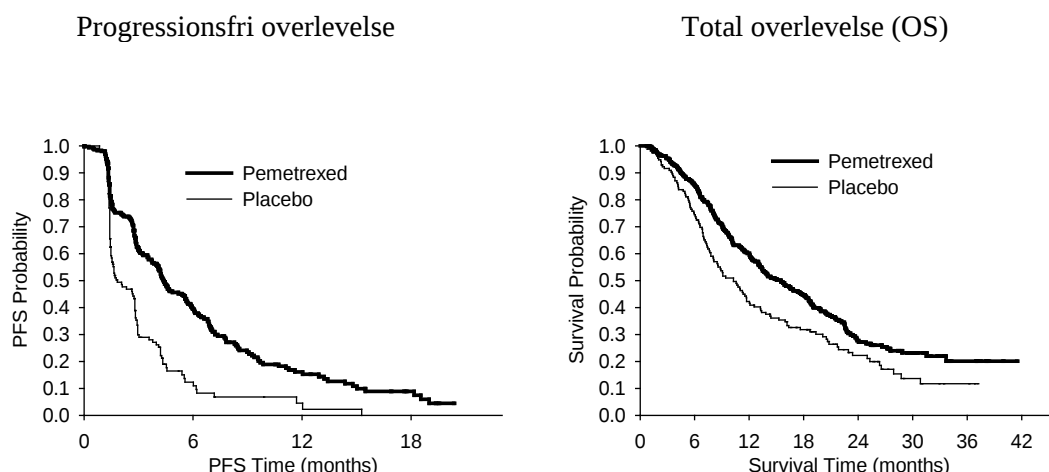
Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-delen i forhold til placebodelen ($n = 581$, en uafhængig overvåget population, gennemsnit på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Den gennemsnitlige overlevelse (OS, overall survival) for den totale population ($n = 663$) var 13,4 måneder for pemetrexed-delen og 10,6 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller ($n = 430$, uafhængig overvåget population) var middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-delen og 1,8 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,47, 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Den gennemsnitlige OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller ($n = 481$) var 15,5 måneder for pemetrexed-delen og 10,3 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,70, 95 % CI = 0,56 – 0,88, $p = 0,002$). Ved at inkludere induktionsfasen blev middel OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-delen og 13,6 måneder for placebodelen (hazard ratio = 0,71, 95 % CI = 0,56 – 0,88, $p = 0,002$).

PFS og OS resultaterne hos patienter med pladecellehistologi tydede ikke på nogen fordel for pemetrexed i forhold til placebo.

Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

JMEN: Kaplan Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS, overall survival). Pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller:



PARAMOUNT

Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) ($n = 359$) med placebo plus BSC ($n=180$) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke

progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin.

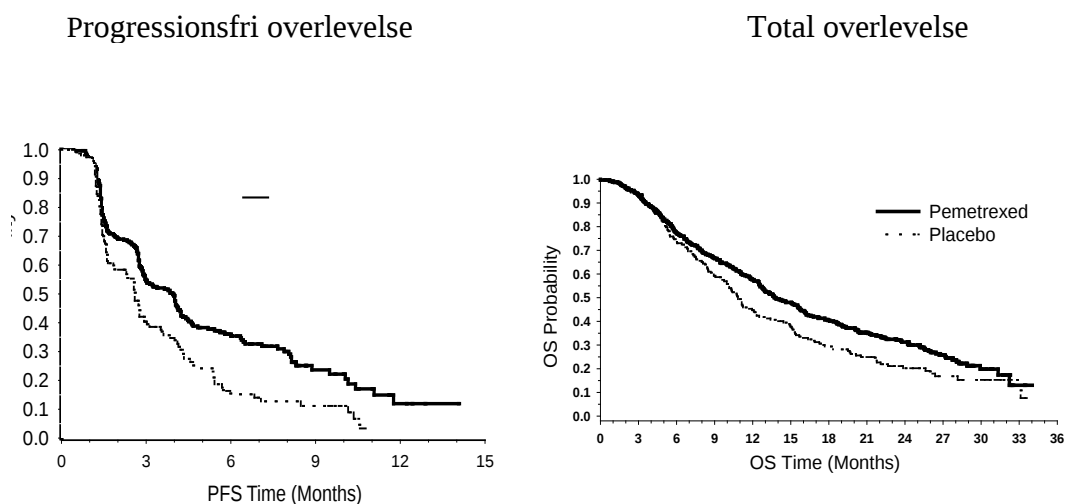
Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionsfasen, blev 539 patienter randomiseret til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed eller placebo. 44,9 % af de randomiserede patienter havde komplet/partielt respons, og 51,9 % af de randomiserede patienter havde respons i form af stabil sygdom på pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling.

De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median-tiden fra start af pemetrexed og cisplatin-induktionsbehandling til start af vedligeholdelsesbehandling var 2,96 måneder i både pemetrexed- og placeboarmen. De randomiserede patienter fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktionsbehandling). Median var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) $\geq$ 6 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

Studiets primære endepunkt blev mødt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen over for placebo-armen (n = 472, uafhængigt evalueret population; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorenes vurdering af PFS. Investigatorenes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstelinje-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk superior i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 13,9 måneder *versus* 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78; 95 % CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af den totale overlevelse var 28,7 % af patienterne i pemetrexed-armen i live eller kunne ikke følges op *versus* 21,7 % i placebo-armen. Den relative behandlingseffekt af pemetrexed var internt konsistent imellem undergrupperne (inklusive sygdomsstadie, induktionsrespons, ECOG performancestatus, rygestatus, køn, histologi og alder) og svarende til det, som blev observeret i analyserne for den ikke-justerede totale overlevelse og progressionsfrie overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelseshastighed for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstelinje-induktionsbehandling var den mediane overlevelse 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96). 64,3 % af pemetrexed-patienterne og 71,7 % af placebo-patienterne fik behandling efter studiet.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS, overall survival) for pemetrexed-induktionsbehandling efterfulgt af pemetrexed-vedligeholdelsesbehandling vs. placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)



Sikkerhedsprofilerne for vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed var sammenlignelig i de to studier JMEN og PARAMOUNT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstofadministration er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter. Pemetrexed har et steady state-fordelingsvolumen på 9 l/m². *In vitro*-forsøg tyder på, at omtrent 81 % bindes til plasmaproteiner. Bindingen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion. Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisme i leveren. Pemetrexed udskilles primært med urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter indgift. *In vitro*-studier indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktiv sekretion via OAT3 (organisk anion-transporter). Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min, og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance på 90 ml/min). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakonzentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

De farmakokinetiske egenskaber for pemetrexed påvirkes ikke af samtidig indgivelse af cisplatin. Oral folsyre og intramuskulært tilskud af B₁₂-vitamin påvirker ikke pemetrexeds farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af pemetrexed til gravide mus resulterede i lavere føtal levedygtighed, lavere føtal fødselsvægt, ufuldstændig forbenning af visse skeletstrukturer og ganespalte.

Indgift af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsatte fertilitetsrater og testikelatrofi. Der blev set en påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminiferous epithelium) i et studie udført i beaglehunde, der fik intravenøse bolus injektioner i 9 måneder. Dette tyder på, at pemetrexed kan nedsætte fertiliteten hos hanner. Fertiliteten hos hunner blev ikke undersøgt.

Pemetrexed var hverken mutagent i *in vitro*-testen for kromosomafvigelse hos kinesiske hamstere eller i Ames-testen. Pemetrexed har vist sig at være clastogent hos mus i *in vivo*-mikronukleustesten.

Der er ikke foretaget studier til klarlæggelse af pemetrexeds mulige karcinogene effekt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Trometamol (til pH-justering)
Citronsyre
Metionin
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske. Samtidig indgivelse af pemetrexed og andre lægemidler og fortyndinger er ikke blevet undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

Armisarte indeholder trometamol som hjælpestof. Trometamol er uforenelig med cisplatin og resulterer i nedbrydning af cisplatin.

Intravenøse linjer skal skylles efter administration af Armisarte.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

18 måneder.

Opbevaringstid efter første anbrud af hætteglasset

Hætteglas med 4 ml (100 mg/4 ml)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 7 dage ved 2 °C - 8 °C.

Hætteglas med 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 14 dage ved 2 °C - 8 °C.

Hætteglassets gummiprop kan punkteres og indholdet kan fjernes maksimalt to gange.

Fortyndet opløsning

Infusionsopløsninger af pemetrexed har en påvist kemisk og fysisk holdbarhed i 5 % glucose og 0,9 % natriumchlorid på 24 timer ved stuetemperatur og 7 dage ved køleskabstemperatur.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen bruges straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden under anvendelse og opbevaringsbetingelserne forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre anbrudsmetoden/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas (type I) med type 1 gummiserumprop (bromobutyl) og aluminiumshætte med polypropylen skive. Hætteglassene må eller må ikke være opbevaret i et beskyttende hylster.

Pakningsstørrelser

1 x 4 ml hætteglas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml hætteglas (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml hætteglas (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml hætteglas (1000 mg/40 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Armisarte.
3. Armisarte må kun fortyndes med 5% glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning, uden konserveringsmiddel. Passende mængde pemetrexedkoncentrat skal fortyndes til 100 ml

med 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.

4. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
5. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
6. Hætteglassets gummiprop kan punkteres og indholdet kan fjernes maksimalt to gange. Ikke anvendt lægemiddel tilbage i hætteglasset, hvor opbevaringstiden under brug er overskredet samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og administration

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er kun rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. januar 2016
Dato for seneste fornyelse: 13. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatien

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italien

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bukarest
Rumænien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger>**

Ikke relevant.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Armisarte 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 4 ml hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 34 ml hætteglas indeholder 850 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 40 ml hætteglas indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: trometamol, citronsyre, metionin og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

4 ml hætteglas

20 ml hætteglas

34 ml hætteglas

40 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding.

Må kun fortyndes i 5 % glucoseopløsning eller i 0,9 % natriumchloridopløsning.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk stof

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1063/001 4 ml hætteglas

EU/1/15/1063/002 20 ml hætteglas

EU/1/15/1063/004 34 ml hætteglas

EU/1/15/1063/003 40 ml hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Armisarte 25 mg/ml koncentrat, sterilt
pemetrexedum
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/4 ml

6. ANDET

Cytotoksisk stof

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Armisarte 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. ANDET

Cytotoksisk stof

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Armisarte 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pemetrexed (pemetrexedum)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Armisarte
3. Sådan skal De bruge Armisarte
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Armisarte er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof pemetrexed. Pemetrexed tilhører en gruppe af lægemidler kendt som folsyreanaloger og forstyrrer processer, der er afgørende for celler til at dele sig.

Armisarte anvendes sammen med cisplatin, en anden medicin mod kræft, til behandling af malignt pleuramesoteliom, en kræftform som påvirker lungehinderne, til patienter, som ikke tidligere har fået kemoterapi.

Armisarte er også en behandling, som gives i kombination med cisplatin, som 1. linje-behandling af patienter med fremskreden lungecancer.

Armisarte kan ordineres til Dem, hvis De har fremskreden lungekræft, og Deres sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

Armisarte er også en behandling til patienter med fremskreden lungekræft, hvor sygdommen har udviklet sig, efter anden indledende behandling med kemoterapi har været forsøgt.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Armisarte

Brug ikke Armisarte:

- hvis De er allergisk over for pemetrexed eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis De ammer, skal De afbryde amningen under behandlingen med Armisarte.
- hvis De for nylig er blevet eller snart skal vaccineres mod gul feber.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller hospitalapotekspersonalet, før De får Armisarte.

Hvis De har eller tidligere har haft nyreproblemer, skal De tale med Deres læge eller hospitalapotekspersonalet, da De muligvis ikke må få Armisarte.

Før hver indgivelse vil De få taget blodprøver til vurdering af, om Deres nyre- og leverfunktion er tilstrækkelig god, og for at kontrollere, om De har blodlegemer nok til at få Armisarte. Deres læge kan beslutte at ændre dosen eller udskyde behandlingen, afhængigt af Deres generelle tilstand, og hvis Deres blodtal er for lave. Hvis De også får cisplatin, vil Deres læge kontrollere, at De får tilstrækkelig med væske og får den rette behandling før og efter indgivelse af cisplatin for at forebygge opkastning.

Hvis De har fået eller skal have strålebehandling, skal De fortælle det til Deres læge, idet Armisarte kan medføre en tidlig eller sen strålingsreaktion.

Informér Deres læge, hvis De for nylig er blevet vaccineret, da det muligvis kan forårsage dårlige virkninger med Armisarte.

Informér Deres læge, hvis De har en hjertesygdom eller tidligere har haft en hjertesygdom.

Hvis De har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før De modtager behandling med Armisarte.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge, da der ikke er erfaringer med lægemidlet hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Armisarte

Fortæl altid lægen eller hospitalapotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin, som f.eks. medicin mod smerter eller inflammation (betændelse/hævelse), såsom de såkaldte non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), herunder ikke-receptpligtig medicin (som f.eks. ibuprofen). Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellig varighed af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for Deres infusion af Armisarte og/eller status for Deres nyrefunktion skal Deres læge fortælle Dem, hvilke typer medicin De må tage, og hvornår De må tage dem. Hvis De er usikker, skal De spørge lægen eller apotekspersonalet, om noget af den medicin, De tager, er et NSAID-præparat.

Fortæl det til lægen, hvis De tager medicin, der kaldes protonpumpehæmmere (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazole og rabeprazol), som anvendes til behandling af halsbrand og sure opstød.

Ligesom andre kemoterapi medicin anbefales ikke Armisarte med levende svækkede vacciner. Inaktiveret vaccine bør anvendes hvor det er muligt.

Graviditet

Hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal De fortælle det til Deres læge**. Armisarte må ikke anvendes under graviditet. Deres læge vil sammen med Dem drøfte den potentielle risiko ved at tage Armisarte under graviditet. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med Armisarte og i 6 måneder efter modtagelse af den sidste dosis.

Amning

Hvis De ammer, skal De fortælle Deres læge dette. Amningen skal afbrydes under behandling med Armisarte.

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 3 måneder efter behandlingen med Armisarte. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med Armisarte og i 3 måneder efter. Hvis De ønsker at gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller tidligere end 3 måneder efter, behandlingen er stoppet, skal De søge vejledning hos Deres læge eller på apoteket. Armisarte kan påvirke Deres evne til at få børn. Tal med Deres læge for at få rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Armisarte kan muligvis gøre Dem træt. Vær derfor forsigtig, hvis De kører bil eller betjener maskiner.

3. Sådan skal De bruge Armisarte

Armisarte 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning vil altid blive givet til Dem af sundhedspersonale. Dosis er baseret på Deres højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Armisarte per kvadratmeter legemsoverflade. Deres læge vil bruge dette mål på overfladeareal til at bestemme den rette dosis til Dem. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af Deres blodtal og generelle tilstand. Hospitalsapoteket, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Armisarte koncentrat med 5 % glucose injektionsvæske, opløsning, eller 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning, før det indgives til Dem.

De vil altid få Armisarte ved infusion i en af Deres blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Armisarte tages sammen med cisplatin:

Lægen eller hospitalsfarmaceuten beregner den nødvendige dosis ud fra Deres højde og vægt.

Cisplatin indgives også ved infusion i en af Deres blodårer, cirka 30 minutter efter at infusionen med Armisarte er afsluttet. Infusionen af cisplatin tager omkring 2 timer.

De vil normalt få infusionen én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

Kortikosteroider: Deres læge vil udskrive steroidtabletter til Dem (svarende til 4 milligram dexamethason 2 gange dagligt), som De skal tage på dagen før, på behandlingsdagen og dagen efter behandling med Armisarte. De får denne medicin for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af eventuelle hudreaktioner, som De kan opleve under kræftbehandlingen.

Vitamintilskud: De skal tage en folsyretablett eller en multivitamin indeholdende folsyre (350-1.000 mikrogram) 1 gang dagligt, mens De tager Armisarte. De skal tage mindst 5 doser i løbet af de 7 dage op til den første dosis Armisarte. De skal fortsætte med at tage folsyre i 21 dage efter indgift af den sidste dosis Armisarte. De vil også få en injektion med B₁₂-vitamin (1.000 mikrogram) i løbet af ugen op til første dosis Armisarte og derefter cirka hver 9. uge (svarende til 3 Armisarte -behandlingsforløb). De får B₁₂-vitamin og folsyre for at mindske risikoen for mulige toksiske virkninger af kræftbehandlingen.

Deres tilstand vil blive nøje overvåget under behandlingen. Dette involverer rutinemæssigt blodprøver, herunder kontrol af Deres lever- og nyrefunktion. Deres dosis kan ændres eller behandling forsinkes afhængigt af resultater fra disse tester.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De skal omgående kontakte Deres læge, hvis De mærker nogen af følgende bivirkninger:

- Feber eller infektion (henholdsvis almindelig eller meget almindelig): Hvis Deres temperatur er 38 °C eller højere, hvis De sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi De muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). En infektion (sepsis-blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre døden.
- Hvis De begynder at føle bryst smerter (almindelig) eller har hjertebanken (ualmindelig).
- Hvis De har smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden (meget almindelig).

- Allergisk reaktion: Hvis De udvikler udslæt (meget almindelig)/en brændende eller prikkende fornemmelse (almindelig) eller feber (almindelig). Hudreaktioner kan i sjældne tilfælde være alvorlige og kan medføre døden. Fortæl det til Deres læge, hvis De får alvorligt udslæt, kløe eller blæredannelse (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis De føler træthed, svimmelhed, hurtigt mister vejret, eller hvis De er bleg (fordi De muligvis har mindre hæmoglobin end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Hvis De bløder fra gummer, næse eller mund eller anden blødning, som ikke vil stoppe, rødlig eller lyserøddig urin, uventede blå mærker (fordi De muligvis har færre blodplader end normalt, hvilket er almindeligt).
- Hvis De pludselig får åndenød, stærke smerter i brystet eller hoste med blodigt spyt (ikke almindeligt) (dette kan betyde, at der er en blodprop i en af lungernes blodårer).

Andre bivirkninger med Armisarte kan være:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion
- Svælgekatar (en øm hals)
- Lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)
- Lavt antal hvide blodlegemer
- Lavt hæmoglobin niveau
- Smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden
- Appetitløshed
- Opkastning
- Diarré
- Kvalme
- Udslæt
- Afskallende hud
- Unormale blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion
- Træthed

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infektion i blodet
- Feber med et lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)
- Lavt antal blodplader
- Allergisk reaktion
- Tab af kropsvæske
- Smagsforstyrrelser
- Skader på de motoriske nerver, der kan forårsage muskelsvaghed og -svind, primært i arme og ben
- Skader på de sensoriske nerver, der kan forårsage tab af følesans, brændende smerter og ustabil gang
- Svimmelhed
- Betændelse eller hævelse i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet)
- Tørre øjne
- Våde øjne
- Tørhed i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet) og hornhinden (det klare lag foran iris og pupillen)
- Hævelse af øjenlågene
- Øjenlidelse med tørhed, tåreflåd, irritation og/eller smerter
- Hjertesvigt (tilstand, der påvirker dine hjertemusklers pumpekraft)
- Uregelmæssig hjerterytme
- Dårlig fordøjelse
- Forstoppelse
- Mavesmerter
- Lever: stigninger i de stoffer i blodet, der leveres af leveren

- Øget hudpigmentering
- Kløende hud
- Udslæt på kroppen, hvor hvert mærke ligner en skydeskive
- Hårtab
- Nældefeber
- Nyresvigt
- Nedsat nyrefunktion
- Feber
- Smerte
- Overskydende væske i kropsvævet, der forårsager hævelse
- Brystsmerter
- Betændelse og sårdannelse i slimhinderne i fordøjelseskanaalen

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)

- Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader
- Slagtilfælde
- Slagtilfælde, hvor en blodåre i hjernen er blokeret
- Blødning på indersiden af kraniet
- Angina (brystsmerter forårsaget af et fald i blodgennemstrømningen til hjertet)
- Hjerteanfald
- Forsnævring eller blokering af koronararterierne
- Øget hjerterytme
- Mangelfuld fordeling af blodet til arme og ben
- Blokering i en blodåre i lungerne
- Betændelse og ardannelse i huden som dækker lungerne, samt åndedrætsproblemer
- Frisk, rødt blod fra endetarmsåbningen
- Blødning i mave-tarmkanaalen
- Rifter i tarmen
- Betændelse i slimhinden i spiserøret
- Betændelse i slimhinden i tyktarmen som kan være ledsaget af blødning i tarm- eller endetarm (ses kun i kombination med cisplatin)
- Betændelse, væskeansamling, hudrødme og beskadigelse af spiserørets slimhindeoverflade, forårsaget af strålebehandling
- Betændelse i lungerne forårsaget af strålebehandling

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Ødelæggelse af røde blodlegemer
- Anafylaktisk chok (alvorlig allergisk reaktion)
- Betændelsestilstand i leveren
- Rødmen af huden
- Hududslæt, der udvikler sig gennem et tidligere bestrålet område

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- Infektioner i hud og blødt væv
- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig reaktion i hud og slimhinderne, der kan være livstruende)
- Toksisk epidermal nekrolyse (en alvorlig hudreaktion, der kan være livstruende)
- Autoimmun lidelse, der resulterer i hududslæt og blærer på ben, arme og mave
- Betændelse i huden med blæredannelse, der er fyldt med væske
- Skrøbelig hud, blærer, skader og ardannelse i huden
- Rødmen, smerter og hævelse hovedsageligt i benene
- Betændelse i hud og fedt under huden (pseudocellulitis)
- Betændelse i huden (dermatitis)
- Huden kan blive betændt, kløende, rød, sprunken og ru
- Intenst kløende pletter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data

- Diabetessygdom, som hovedsageligt skyldes nyresygdom
- Nyresygdom, hvor bestemte celler (tubulære epitelceller) i nyregangene dør

De vil muligvis kunne opleve nogle af disse symptomer og/eller tilstande. Hvis De begynder at mærke nogle af dem, skal De hurtigst muligt fortælle det til Deres læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ubrudt hætteglas

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter første anbrud af hætteglasset

Hætteglas med 4 ml (100 mg/4 ml)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 7 dage ved 2 °C - 8 °C.

Hætteglas med 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml)

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 14 dage ved 2 °C - 8 °C.

Infusionsopløsning

Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved stuetemperatur og 7 dage ved køleskabstemperatur. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen bruges straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden under anvendelse og opbevaringsbetingelserne forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C med mindre anbrudsmetode/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Armisarte bør ikke anvendes, hvis der er tegn på partikler.

Ikke anvendt koncentrat tilbage i hætteglasset, hvor opbevaringstiden under brug er overskredet samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Armisarte indeholder:

Aktivt stof: pemetrexed. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hvert 4 ml hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).
Hvert 34 ml hætteglas indeholder 850 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).
Hvert 40 ml hætteglas indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Øvrige indholdsstoffer: trometamol (til pH-justering), citronsyre, metionin, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Armisarte koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt) er en klar, farveløs til svagt gullig eller gul-grønlig opløsning.

Armisarte er anbragt i et farveløst hætteglas med gummiprop og aluminiumshætte med polypropylen skive. Hætteglassene kan eller kan ikke være opbevaret i et beskyttende hylster.

Hver pakke Armisarte indeholder ét hætteglas.

Pakningsstørrelser

1 x 4 ml hætteglas (100 mg/4 ml)
1 x 20 ml hætteglas (500 mg/20 ml)
1 x 34 ml hætteglas (850 mg/34 ml)
1 x 40 ml hætteglas (1000 mg/40 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Fremstiller

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatien

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italien

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bukarest
Rumænien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Armisarte.
3. Armisarte må kun fortyndes med 5% glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning, uden konserveringsmiddel. Passende mængde pemetrexedkoncentrat skal fortyndes til 100 ml med 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
4. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er inkompatibel med opløsningsvæsker, der indeholder calcium, herunder lakteret Ringer's opløsning og Ringer's opløsning.

Armisarte indeholder trometamol som hjælpestof. Trometamol er uforenelig med cisplatin og resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Intravenøse linjer skal skylles efter administration af Armisarte.

5. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
6. Hætteglassets gummiprop kan punkteres og indholdet kan fjernes maksimalt to gange. Ikke anvendt lægemiddel tilbage i hætteglasset, hvor opbevaringstiden under brug er overskredet samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og indgivelse

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

Fortyndet opløsning

Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved stuetemperatur og 7 dage ved køleskabstemperatur. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen bruges straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden under anvendelse og opbevaringsbetingelserne forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for pemetrexed er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige farmakokinetiske data for pemetrexed og i betragtning af *in vitro* studier, der indikerer, at pemetrexed udskilles aktivt af organisk anion-transporter 3 (OAT3) og IC50-værdier for protonpumpehæmmere, anser PRAC en lægemiddelinteraktion mellem protonpumpehæmmere og pemetrexed for i det mindste at være en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder pemetrexed, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pemetrexed er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende pemetrexed forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.