

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid)
Efter rekonstitution (se pkt. 6.6) indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Hvidt til off-white frysetørret pulver eller fast stof.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

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

Ikke-småcellet lungecancer

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi er indiceret som 2. linje 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombination med cisplatin

Den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pkt. 6.2 og produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

Pemetrexed Fresenius Kabi givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 kortikosteroidpræparat dagen før, på selve dagen 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 et multivitamin indeholdende folsyre (350 til 1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de forudgående 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 injektion i hver tredje serie. 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 trombocytital. 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 neutrofilantal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatinin-clearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den øvre normalgrænse er acceptabelt, hvis patienten har en tumor, der involverer leveren.

Dosisjusteringer

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

Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Hæmatologisk toksicitet	
ANC-nadir $< 500/\text{mm}^3$ og nadir for trombocytter $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter $< 50.000/\text{mm}^3$ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter $< 50.000/\text{mm}^3$ med blødning ^a , uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)

^a Disse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på \geq CTC grad 2 blødning.

Hvis patienter udvikler non-hæmatologisk toksicitet \geq grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi tilbageholdes, indtil patientens værdier er på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Non-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
	Dosis af pemetrexed (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Enhver toksicitet af grad 3 eller 4, med undtagelse af mucositis.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Enhver diarré der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis

af grad 3 eller 4.		
Grad 3 eller 4 mucositis	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis

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

^b Eksklusive neurotoksicitet

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed Fresenius Kabi 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 monoterapi 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 v2.0; NCI 1998)

Behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi skal afbrydes, hvis patienten efter to dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller non-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 øget 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 Fresenius Kabi 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 filtrations-hastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden):

Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrerne. I kliniske studier krævede patienter med en kreatinin-clearance på ≥ 45 ml/min ingen 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 farmakokinetikken for pemetrexed. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin $> 1,5$ gange den øvre normalgrænse og/eller aminotransferase $> 3,0$ gange den øvre normalgrænse (uden forekomst af levermetastaser) eller $> 5,0$ gange den øvre normalgrænse (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Fresenius Kabi er til intravenøs brug. Pemetrexed Fresenius Kabi skal administreres som 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 Fresenius Kabi og for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 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 trombocytallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocytal og maksimal non-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en lavere toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og non-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 behandlingsrelateret 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 forekomsten og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatinin-clearance under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance < 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-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre ($>1,3$ g daglig) i mindst 2 dage før, på selve dagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

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

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusiv akut nyresvigt, for pemetrexed både som monoterapi, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af patienterne der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, allerede eksisterende 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. hypernatriæmi).

Effekten af væskeophobninger, såsom pleural effusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et fase 2-studie af pemetrexed 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 væskeophobninger inden behandling med pemetrexed overvejes, men kan være unødvendig.

Der er blevet observeret tilfælde af svær dehydrering, grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombination med cisplatin. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed, er der, ikke almindeligt, rapporteret om alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser, sædvanligvis når pemetrexed gives i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er blevet observeret, havde i forvejen kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

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

Pemetrexed kan have en skadelig genetisk effekt. 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.

Fertile kvinder 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. Der bør udvises særlig opmærksomhed 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 lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loopdiuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan potentielt 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 normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min.) kan høje doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1600 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 (f.eks. 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 monitoreres nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultater fra *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer indikerer, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, 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, er antikoagulationsbehandling hyppigt anvendt. 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.

Samtidig brug er kontraindiceret for følgende:

Gul feber vaccine: risiko for generel vaccine sygdom med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke for følgende:

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 påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre 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

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at føre motorkøretøj 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-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

Bivirkningerne er anført efter MedDRA organklassesystemet. Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppigheden:

Estimeret hyppighed: 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). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (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			Dermohypodermatitis	
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	Cerebrovaskular hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunctivitis sicca Øjenlågsødem				

		Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfarkt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytm			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal-smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning 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 kreatininclearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og	Træthed	Feber Smerte				

reaktioner på administrationsstedet		Ødem Brystsmerter Slimhindeinflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma-glutamyltransferase				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Stråleinduceret øsophagitis 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 inkluderer neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfatter knoglemarvssuppression, manifesteret 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 understøttende behandling. For at afhjælpe overdosering af pemetrexed bør det overvejes at anvende calciumfolinat/folsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, folsyreanalog. ATC-kode: L 01 BA 04.

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 antifolat ved at hæmme thymidylat syntase (TS), dihydrofolat reduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyl transferase (GARFT), som er folatafhængige nøglezymer, i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne via to transportsystemer: den reducerede folatbærer og via membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt og effektivt til polyglutamatformer ved hjælp af enzymet folylpolyglutamat syntetase. 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 lægemidlet i maligne celler.

Klinisk virkning

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed plus 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 studiemedicinen (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 plus cisplatin *versus* cisplatin alene Til patienter med malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Samlet respons rate ^b (95 % CI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-værdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

^a p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

^b I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserede og behandlede (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 desuden observeret en statistisk signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene 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 monoterapi til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andetvalgsbehandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungecancer), 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* (ITT)-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 samlet overlevelse (OS) 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 karcinom 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 sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

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

Tabel 6. Effekt af pemetrexed *versus* docetaxel hos 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, førstevalgsbehandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin *versus* 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 effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på samlet 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) performance-status på 0 eller 1.

De primære effektanalyser var baseret på ITT-populationen. Følsomhedsanalyser af hovedvirkningens endepunkter blev også bedømt ud fra den protokol kvalificerede (PQ) population. Effektanalyser med brug af PQ-populationen er konsistente med analyser for ITT-populationen og understøtter non-inferioritet af PC mod GC.

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 OS viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi, se nedenstående tabel.

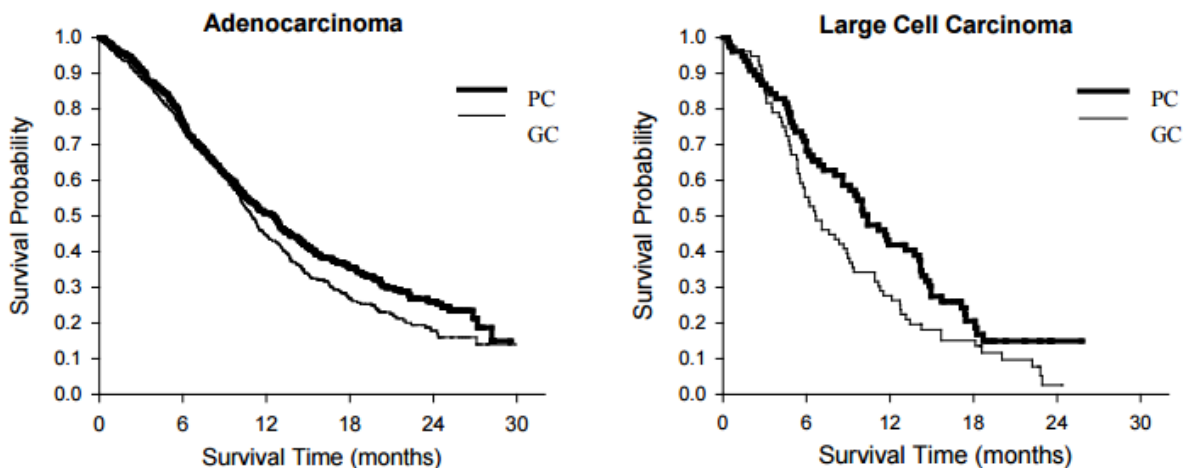
Tabel 7. Effekten af pemetrexed + cisplatin *versus* gemcitabin + cisplatin som førstevalg til NSCLC – ITT population og histologiske undergrupper

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse i måneder (95% CI)				Justeret hazard ratio (HR) (95% CI)	Superioritet p-værdi
	pemetrexed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	n = 862	10,3 (9,6-10,9)	n = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
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 noninferioritet-margin ($p < 0,001$).

Kaplan Meier plot over samlet overlevelse (overall survival) efter histologi



Forkortelser : PC=pemetrexed+cisplatin ; GC= gemcitabin+cisplatin.

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

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde behov for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; $p < 0,001$), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; $p < 0,001$) og blodpladetransfusioner (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 jernpræparater (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 (stadium IIIB) eller metastatisk (stadium IV) NSCLC, som ikke var i bedring efter 4 serier med førstevalgs dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin plus gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. Førstevalg dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1.

Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført førstevalgs- (induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

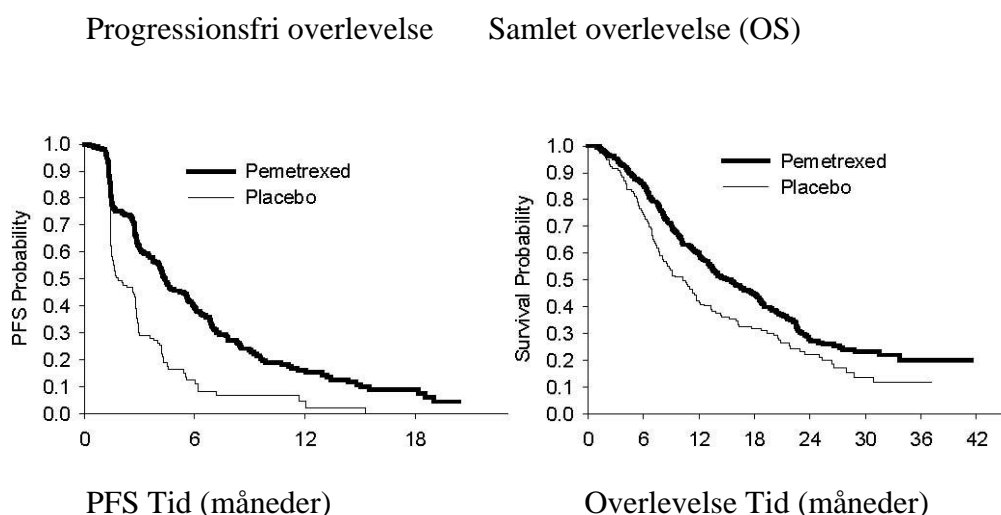
Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placebo-armen (n = 581, en uafhængig overvåget population; gennemsnit på hhv. 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Den gennemsnitlige OS for den totale population (n = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placebo-armen, 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 effekt 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-armen og 1,8 måneder for placebo-armen, 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-armen og 10,3 måneder for placebo-armen (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-armen og 13,6 måneder for placebo-armen (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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller



PARAMOUNT

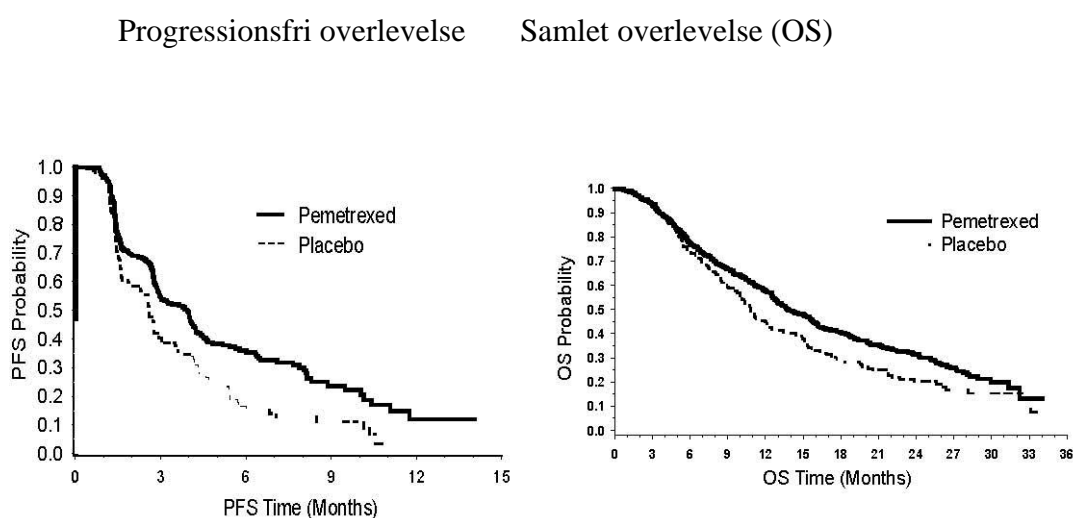
Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastaserende (stadie IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke var i bedring efter 4 serier med førstevalgs-dubletbehandling, bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af 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 førstevalgs-behandlingen (induktionsbehandling). Medianen var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1%) ≥ 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 investigatorens vurdering af PFS. Investigatorens median 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 førstevalg-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk bedre sammenlignet med placebo med hensyn til OS (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 samlede 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 samlede overlevelse og progressionsfrie overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelseshastighed for patienterne i behandling med pemetrexed var hhv. 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstevalgs-induktionsbehandling var median overlevelsen 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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling vs. placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (målt fra randomisering)



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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstof-administration, er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter.

Fordeling

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.

Biotransformation

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren.

Elimination

Pemetrexed udskilles primært i urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen indenfor 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 patienter på 19,3 %.

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

Linearitet/non-linearitet

Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingsserier.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af pemetrexed til drægtige mus resulterede i lavere føtal overlevelse, lavere føtal fødselsvægt, ufuldstændig knogledannelse af visse skeletstrukturer og ganespalte.

Indgift af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsat fertilitet og testikelatrofi. Der blev observeret påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminifere epitel) i et studie udført i beaglehunde, der fik intravenøse bolusinjektioner i 9 måneder. Dette indikerer, 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 hamstre 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

Mannitol (E421)

Saltsyre (E507) (til pH-justering)

Trometamol (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndingsmidler indeholdende calcium, herunder Ringers laktat og Ringers væske. Da der ikke er foretaget andre forligelighedsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder hjælpestoffet trometamol. Trometamol er uforligeligt med cisplatin, hvilket resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Intravenøse adgange bør skylles efter administration af Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

2 år.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger

Ved forberedelse som angivet indeholder rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger med Pemetrexed Fresenius Kabi ikke antimikrobielle konserveringsmidler. Rekonstituerede opløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved køleskabstemperatur.

Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 21 dage ved køleskabstemperatur og 7 dage ved 25°C. Fra et mikrobielt synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og vil højst være 24 timer ved 2°C-8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1, klart farveløst hætteglas (glas) med 20 mm chlorbutyl gummiprop og forsegleet med grøn flipp-off aluminiumskapsel indeholdende 100 mg pemetrexed.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
- Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Fresenius Kabi. Hvert hætteglas indeholder et overskud af pemetrexed, så den angivne mængde kan indgives.
- Rekonstituér 100 mg hætteglas med 4,2 ml 5% glucose infusionsvæske, som vil resultere i en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.
Vend forsigtigt hvert hætteglas op og ned, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan, uden negativ påvirkning af produktets kvalitet, variere i farve fra farveløs til gul eller grøngul. Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8. Yderligere fortynding er nødvendig.

- Den passende mængde rekonstitueret pemetrexed-opløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 5 % glucose infusionsvæske og indgives som en intravenøs infusion over 10 minutter.
- Infusionsopløsninger med pemetrexed, som er forberedt som angivet ovenfor, er forligelige med infusions sæt og infusionsposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
- Pemetrexed infusionsopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel 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 cancer, skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Gravide kvinder skal undgå kontakt med cytostatisk lægemidler. Pemetrexed er ikke blæredannende. 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-blæredannende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1115/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. juli 2016.
Dato for seneste fornyelse: 21. april 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid)
Efter rekonstitution (se pkt. 6.6) indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Hvidt til off-white frysetørret pulver eller fast stof.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

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

Ikke-småcellet lungecancer

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi er indiceret som 2. linje 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombination med cisplatin

Den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pkt. 6.2 og produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

Pemetrexed Fresenius Kabi givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 kortikosteroidpræparat dagen før, på selve dagen 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 et multivitamin indeholdende folsyre (350 til 1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de forudgående 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 injektion i hver tredje serie. 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 trombocytital. 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 neutrofilantal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatinin-clearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den øvre normalgrænse er acceptabelt, hvis patienten har en tumor, der involverer leveren.

Dosisjusteringer

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

Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Hæmatologisk toksicitet	
ANC-nadir $< 500/\text{mm}^3$ og nadir for trombocytter $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter $< 50.000/\text{mm}^3$ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter $< 50.000/\text{mm}^3$ med blødning ^a , uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)

^a Disse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på \geq CTC grad 2 blødning.

Hvis patienter udvikler non-hæmatologisk toksicitet \geq grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi tilbageholdes, indtil patientens værdier er på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Non-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
	Dosis af pemetrexed (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Enhver toksicitet af grad 3 eller 4, med undtagelse af mucositis.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Enhver diarré der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis

Tabel 2 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Non-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
af grad 3 eller 4.		
Grad 3 eller 4 mucositis	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis

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

^b Eksklusive neurotoksicitet

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed Fresenius Kabi 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 monoterapi 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 v2.0; NCI 1998)

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

Specielle populationer

Ældre

Der er i kliniske studier ikke fundet tegn på, at patienter på 65 år eller ældre har øget 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 Fresenius Kabi til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungekancer i den pædiatriske population.

Patienter med nedsat nyrefunktion

(Standardformel, der er udviklet af Cockcroft og Gault, eller glomerulær filtrations-hastighed 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 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 farmakokinetikken for pemetrexed. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin $> 1,5$ gange den øvre normalgrænse og/eller aminotransferase $> 3,0$ gange den øvre normalgrænse (uden forekomst af levermetastaser) eller $> 5,0$ gange den øvre normalgrænse (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Fresenius Kabi er til intravenøs brug. Pemetrexed Fresenius Kabi skal administreres som 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 Fresenius Kabi, og for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 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 neutrofiltal (ANC) igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocytal og maksimal non-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en lavere toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og non-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 behandlingsrelateret 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 forekomsten og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatinin-clearance under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance < 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-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre ($>1,3$ g daglig) i mindst 2 dage før, på selve dagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

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

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusiv akut nyresvigt, for pemetrexed både som monoterapi, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af patienterne der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, allerede eksisterende 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. hypernatriæmi).

Effekten af væskeophobninger, såsom pleural effusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et fase 2-studie af pemetrexed 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 væskeophobninger inden behandling med pemetrexed overvejes, men kan være unødvendig.

Der er blevet observeret tilfælde af svær dehydrering, grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombination med cisplatin. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed, er der, ikke almindeligt, rapporteret om alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser, sædvanligvis når pemetrexed gives i kombinationsbehandling med andre cytotatika. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er blevet observeret, havde i forvejen kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

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

Pemetrexed kan have en skadelig genetisk effekt. 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.

Fertile kvinder 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. Der bør udvises særlig opmærksomhed 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 sekrektion og i mindre grad ved glomerulær filtration. Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loopdiuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan potentielt 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 normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min.) kan høje doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1600 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 (f.eks. 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 monitoreres nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultater fra *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer indikerer, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, 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, er antikoagulationsbehandling hyppigt anvendt. 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.

Samtidig brug er kontraindiceret for følgende:

Gul feber vaccine: risiko for generel vaccine sygdom med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke for følgende:

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 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

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at føre motorkøretøj 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-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over 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, JMDB, JMEN, 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). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (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			Dermohypodermatitis	
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 Keratocon- junctivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidel- ser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardie- infarkt Koronar arteriesygdom Supraventriku- lær arytni			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarm- kanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal- smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^e			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpig- mentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermo- lysis bullosa Erytema- tøst ødem ^f Pseudocel- lulitis Dermatitis Eksem Prurigo	

Nyre og urinveje	Nedsat kreatininclearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystmerter Slimhindeinflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma-glutamyltransferase				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Stråleinduceret øsophagitis 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 inkluderer neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfatter knoglemarvssuppression, manifesteret 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 understøttende behandling. For at afhjælpe overdosering af pemetrexed bør det overvejes at anvende calciumfolinat/folsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, folsyreanalog. ATC-kode: L 01 BA 04.

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 antifolat ved at hæmme thymidylat syntase (TS), dihydrofolat reductase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyl transferase (GARFT), som er folatafhængige nøglezymer, i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og

purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne via to transportsystemer: den reducerede folatbærer og via membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt og effektivt til polyglutamatformer ved hjælp af enzymet folylpolyglutamat syntetase. 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 lægemidlet i maligne celler.

Klinisk virkning

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed plus 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 studiemedicinen (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 plus cisplatin *versus* cisplatin alene
Til patienter med malignt pleuramesoteliom**

Effektparameter	Randomiserede og behandlede 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Samlet respons rate ^b (95 % CI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-værdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

^a p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

^b I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserede og behandlede (n = 225) og fuldt tilskud (n = 167).

Ved hjælp af lungecancersymptomskalaen 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 desuden observeret en statistisk signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene 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 monoterapi til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andetvalgsbehandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungecancer), 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* (ITT)-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 samlet overlevelse (OS) 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 karcinom 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 sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

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

Tabel 6. Effekt af pemetrexed *versus* docetaxel hos 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, førstevalgsbehandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin *versus* 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 effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på samlet 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) performance-status på 0 eller 1.

De primære effektanalyser var baseret på ITT-populationen. Følsomhedsanalyser af hovedvirkningens endepunkter blev også bedømt ud fra den protokol kvalificerede (PQ) population. Effektanalyser med brug af PQ-populationen er konsistente med analyser for ITT-populationen og understøtter non-inferioritet af PC mod GC.

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 OS viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi, se nedenstående tabel.

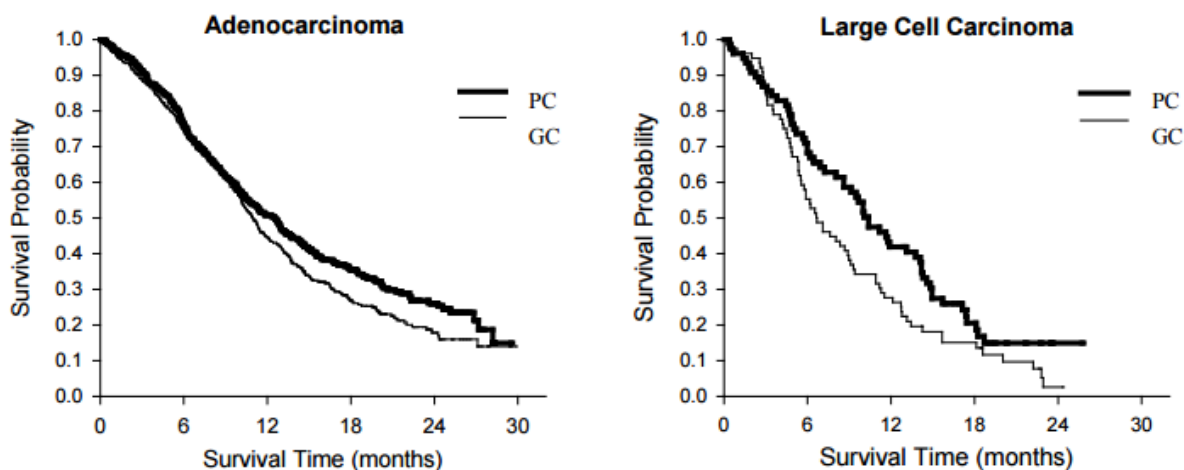
Tabel 7. Effekten af pemetrexed + cisplatin versus gemcitabin + cisplatin som førstevalg til NSCLC – ITT population og histologiske undergrupper

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse i måneder (95% CI)				Justeret hazard ratio (HR) (95% CI)	Superioritet p-værdi
	pemetrexed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	n = 862	10,3 (9,6-10,9)	n = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
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 noninferioritet-margin (p <0,001).

Kaplan Meier plot over samlet overlevelse (overall survival) efter histologi



Forkortelser: PC=pemetrexed+cisplatin ; GC= gemcitabin+cisplatin.

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

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde behov 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 jernpræparater (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 (stadie IIIB) eller metastatisk (stadie IV) NSCLC, som ikke var i bedring efter 4 serier med førstevalg dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin plus gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. Førstevalg dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1.

Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført førstevalgs- (induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placebo-armen (n = 581, en uafhængig overvåget population; gennemsnit på hhv. 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 investigatør.

Den gennemsnitlige OS for den totale population (n = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placebo-armen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65-0,95; p = 0,01192).

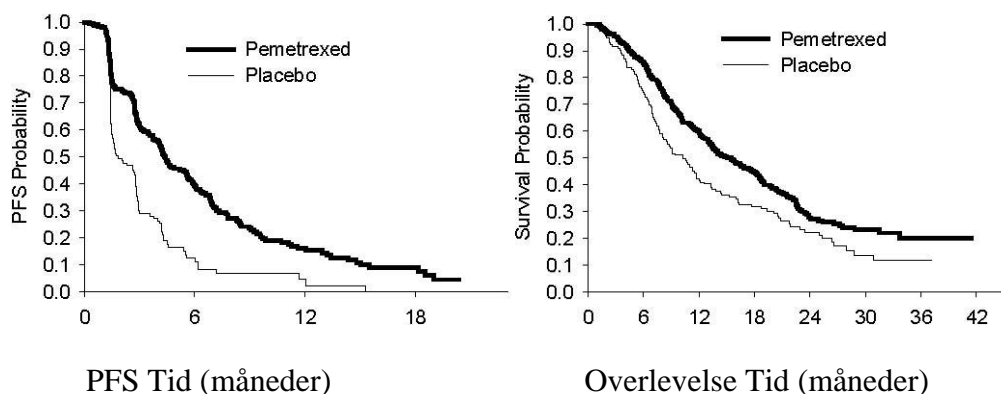
I lighed med andre studier med pemetrexed, blev der i JMEN set en forskel i effekt i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 430, uafhængig overvåget population) var middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placebo-armen, 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-armen 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-armen og 13,6 måneder for placebo-armen (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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller

Progressionsfri overlevelse Samlet overlevelse (OS)



PARAMOUNT

Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus BSC (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 var i bedring efter 4 serier med førstevalgs-dubletbehandling, bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af 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 førstevalgs-behandlingen (induktionsbehandling). Medianen var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1%) ≥ 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 investigatorens vurdering af PFS.

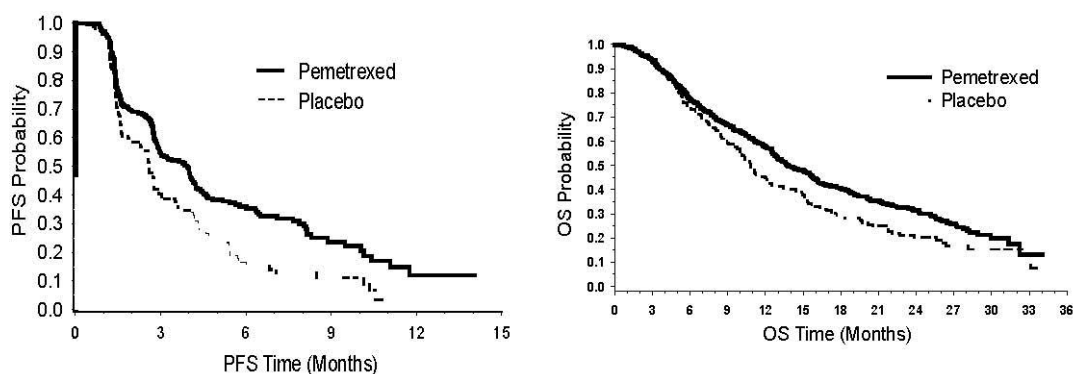
Investigatorens median PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstevalg-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk bedre sammenlignet med placebo med hensyn til OS (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 samlede 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 (inklusiv sygdomsstadie, induktionsrespons, ECOG performancestatus, rygestatus, køn, histologi og alder) og svarende til det, som blev observeret i analyserne for den ikke-justerede samlede overlevelse og progressionsfrie overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelseshastighed for patienterne i behandling med pemetrexed var hhv. 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstevalgs-induktionsbehandling var median overlevelsen 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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling vs. placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (målt fra randomisering)

Progressionsfri overlevelse Samlet overlevelse (OS)



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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstof-administration, er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter.

Fordeling

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.

Biotransformation

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren.

Elimination

Pemetrexed udskilles primært i urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen indenfor 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 patienter på 19,3 %.

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

Linearitet/non-linearitet

Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingsserier.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af pemetrexed til drægtige mus resulterede i lavere føtal overlevelse, lavere føtal fødselsvægt, ufuldstændig knogledannelse af visse skeletstrukturer og ganespalte.

Indgift af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsat fertilitet og testikelatrofi. Der blev observeret påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminifere epitel) i et studie udført i beaglehunde, der fik intravenøse bolusinjektioner i 9 måneder. Dette indikerer, 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 hamstre 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 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)

Saltsyre (E507) (til pH-justering)

Trometamol (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndingsmidler indeholdende calcium, herunder Ringers laktat og Ringers væske. Da der ikke er foretaget andre forligelighedsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder hjælpestoffet trometamol. Trometamol er uforligeligt med cisplatin, hvilket resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Intravenøse adgange bør skylles efter administration af Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

2 år.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger

Ved forberedelse som angivet indeholder rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger med Pemetrexed Fresenius Kabi ikke antimikrobielle konserveringsmidler. Rekonstituerede opløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved køleskabstemperatur.

Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 21 dage ved køleskabstemperatur og 7 dage ved 25°C. Fra et mikrobielt synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og vil højst være 24 timer ved 2°C-8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1, klart farveløst hætteglas (glas) med 20 mm chlorbutyl gummiprop og forseglet med blå flipp-off aluminiumskapsel indeholdende 500 mg pemetrexed.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
- Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Fresenius Kabi. Hvert hætteglas indeholder et overskud af pemetrexed, så den angivne mængde kan indgives.
- Rekonstituér 500 mg hætteglas med 20 ml 5% glucose infusionsvæske, som vil resultere i en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.
Vend forsigtigt hvert hætteglas op og ned, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan, uden negativ påvirkning af produktets kvalitet, variere i farve fra farveløs til gul eller grøngul. Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8. Yderligere fortynding er nødvendig.
- Den passende mængde rekonstitueret pemetrexed-opløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 5 % glucose infusionsvæske og indgives som en intravenøs infusion over 10 minutter.
- Infusionsopløsninger med pemetrexed, som er forberedt som angivet ovenfor, er forligelige med infusionsset og infusionsposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
- Pemetrexed infusionsopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel 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 cancer, skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Gravide kvinder skal undgå kontakt med cytostatiske lægemidler. Pemetrexed er ikke blæredannende. 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-blæredannende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1115/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. juli 2016.

Dato for seneste fornyelse: 21. april 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 964 mg hydroxypropylbetadex.

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 4.820 mg hydroxypropylbetadex.

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 9.640 mg hydroxypropylbetadex.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en farveløs til let gullig eller gulgrønlig opløsning.

pH er mellem 6,8 og 7,8.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

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

Ikke-småcellet lungecancer

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi er indiceret som 2. linje 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombination med cisplatin

Den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 pkt. 6.2 og produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

Pemetrexed Fresenius Kabi givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 kortikosteroidpræparat dagen før, på selve dagen 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 et multivitamin indeholdende folsyre (350 til 1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de forudgående 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 injektion i hver tredje serie. 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 neutrofilantal (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 øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den øvre normalgrænse. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den øvre normalgrænse er acceptabelt, hvis patienten har en tumor, der involverer leveren.

Dosisjusteringer

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

Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi 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)

^a Disse kriterier opfylder *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)* definition på \geq CTC grad 2 blødning.

Hvis patienter udvikler non-hæmatologisk toksicitet \geq grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi tilbageholdes, indtil patientens værdier er på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for pemetrexed (som monoterapi eller i kombination) og cisplatin – Non-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
	Dosis af pemetrexed (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Enhver toksicitet af grad 3 eller 4, med undtagelse af mucositis.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Enhver diarré der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré af grad 3 eller 4.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Grad 3 eller 4 mucositis	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis

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

^b Eksklusive neurotoksicitet

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed Fresenius Kabi 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 monoterapi 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 v2.0; NCI 1998)

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

Specielle populationer

Ældre

Der er i kliniske studier ikke fundet tegn på, at patienter på 65 år eller ældre har øget 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 Fresenius Kabi 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 filtrations-hastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden):

Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrene. I kliniske studier krævede patienter med en kreatinin-clearance på \geq 45 ml/min ingen 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 farmakokinetikken for pemetrexed. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin > 1,5 gange den øvre normalgrænse og/eller aminotransferase > 3,0 gange den øvre normalgrænse (uden forekomst af levermetastaser) eller > 5,0 gange den øvre normalgrænse (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Fresenius Kabi er til intravenøs brug. Pemetrexed Fresenius Kabi skal administreres som 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 Fresenius Kabi, og for instruktioner om fortynding af Pemetrexed Fresenius Kabi 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 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 trombocytallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocytal og maksimal non-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en lavere toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og non-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 behandlingsrelateret 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 forekomsten og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatinin-clearance under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance < 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-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre (>1,3 g daglig) i mindst 2 dage før, på selve dagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

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

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusiv akut nyresvigt, for pemetrexed både som monoterapi, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytotostatika. Mange af

patienterne der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, allerede eksisterende 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. hypernatriæmi).

Effekten af væskeophobninger, såsom pleural effusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et fase 2-studie af pemetrexed 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 væskeophobninger inden behandling med pemetrexed overvejes, men kan være unødvendig.

Der er blevet observeret tilfælde af svær dehydrering, grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombination med cisplatin. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed, er der, ikke almindeligt, rapporteret om alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser, sædvanligvis når pemetrexed gives i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er blevet observeret, havde i forvejen kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

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

Pemetrexed kan have en skadelig genetisk effekt. 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.

Fertile kvinder 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. Der bør udvises særlig opmærksomhed 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.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, kan akkumulering af cyklodextriner forekomme.

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 lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loop-diuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan potentielt 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 normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min.) kan høje doser af non-steroide 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 (f.eks. 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 monitoreres nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultater fra *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer indikerer, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, 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, er antikoagulationsbehandling hyppigt anvendt. 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.

Samtidig brug er kontraindiceret for følgende:

Gul feber vaccine: risiko for generel vaccine sygdom med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke for følgende:

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/kontraseption 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 påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre 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

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at føre motorkøretøj 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, diaré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet, forhøjede aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over 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, JMDB, JMEN, PARAMOUNT) og efter markedsføring.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA organklassesystemet. 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). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (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			Dermohypodermatitis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk shock		
Metabolisme		Dehydrering				

og ernæring						
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed	Cerebrovaskular hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunctivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfarkt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytm			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal-smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning 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 epidermo-	

					lysis bullosa Erytema- tøst ødem ^f Pseudocel- lulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatinin- clearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationsha- stighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrati- onsstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter Slimhinde- inflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma- glutamyltrans- ferase				
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikatio- ner			Stråleinduceret øsophagitis 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 inkluderer neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfatter knoglemarvssuppression, manifesteret 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 understøttende behandling. For at afhjælpe overdosering af pemetrexed bør det overvejes at anvende calciumfolinat/folsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, folsyre-analoger, ATC-kode: L 01 BA 04.

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 antifolat ved at hæmme thymidylat syntase (TS), dihydrofolat reduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyl transferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer, i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne via to transportsystemer: den reducerede folatbærer og via membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt og effektivt til polyglutamatformer ved hjælp af enzymet folylpolyglutamat syntetase. 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 lægemidlet i maligne celler.

Klinisk virkning

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed plus 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 studiemedicinen (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 plus cisplatin *versus* cisplatin alene Til patienter med malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede 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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
Samlet responsrate ^b (95 % CI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-værdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

^a p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

^b I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserede og behandlede (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 desuden observeret en statistisk signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene 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 monoterapi til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andetvalgsbehandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungecancer), 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* (ITT)-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 samlet overlevelse (OS) 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 karcinom 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 sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

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

Tabel 6. Effekt af pemetrexed *versus* docetaxel hos 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, førstevalgsbehandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin *versus* 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 effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på samlet 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) performance-status på 0 eller 1.

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

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 OS viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi, se nedenstående tabel.

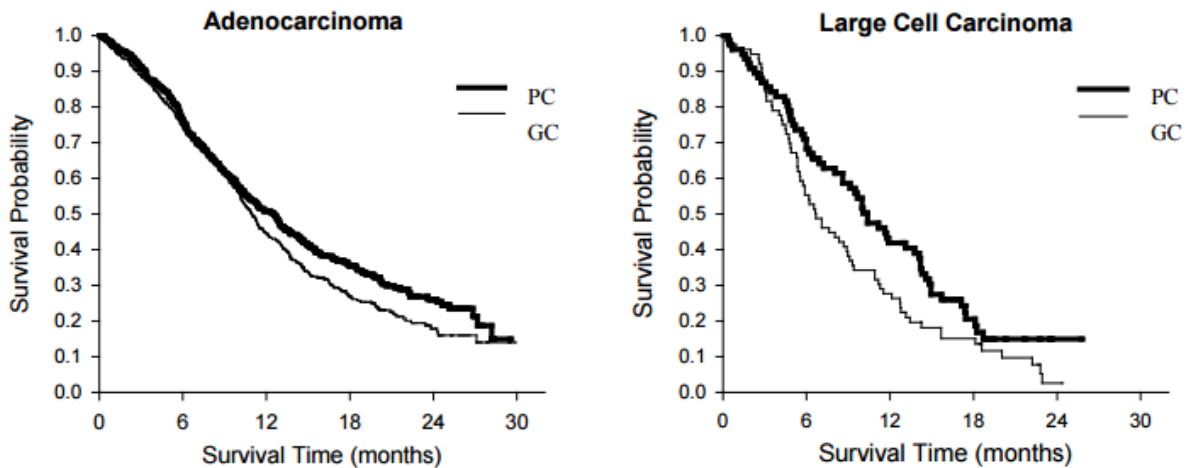
Tabel 7. Effekten af pemetrexed + cisplatin versus gemcitabin + cisplatin som førstevalg til NSCLC – ITT population og histologiske undergrupper

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse i måneder (95% CI)				Justeret hazard ratio (HR) (95% CI)	Superioritet p-værdi
	pemetrexed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N = 862	10,3 (9,6-10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
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 noninferioritet-margin (p <0,001).

Kaplan Meier plot over samlet overlevelse (overall survival) efter histologi



Forkortelser : PC=pemetrexed+cisplatin ; GC= gemcitabin+cisplatin.

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

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde behov 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 jernpræparater (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 (stadie IIIB) eller metastatisk (stadie IV) (NSCLC), som ikke var i bedring efter 4 serier med førstevalgs-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin plus gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. Førstevalg dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1.

Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført førstevalgs- (induktions) behandling.

Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placebo-armen ($n = 581$, en uafhængig overvåget population; gennemsnit på hhv. 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 investigatør.

Den gennemsnitlige OS for den totale population ($n = 663$) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placebo-armen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

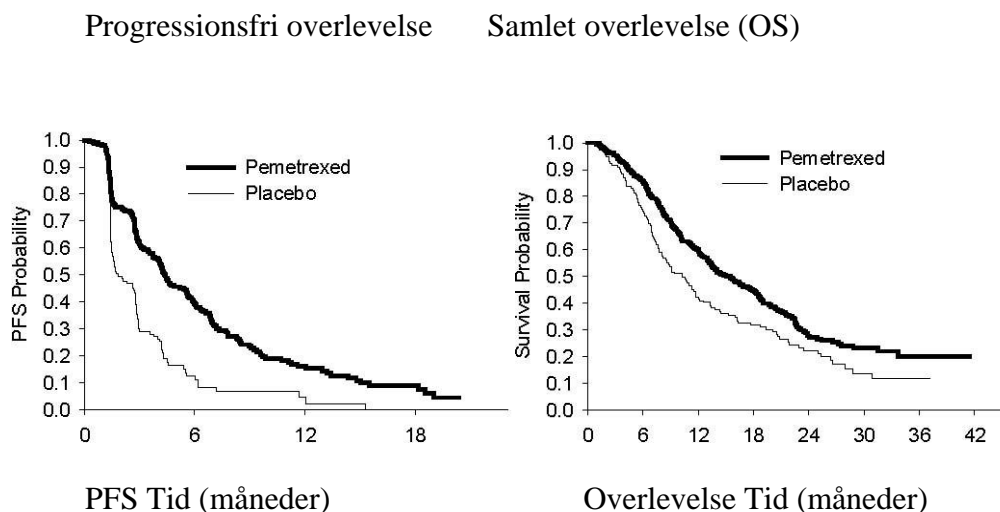
I lighed med andre studier med pemetrexed, blev der i JMEN set en forskel i effekt i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller ($n = 430$, uafhængig overvåget population) var middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placebo-armen, 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-armen 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-armen og 13,6 måneder for placebo-armen (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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for 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 BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastaserende (stadie IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke var i bedring efter 4 serier med førstevalgs-dubletbehandling, bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin.

Ud af 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 førstevalgs-behandlingen (induktionsbehandling). Medianen var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) ≥ 6 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

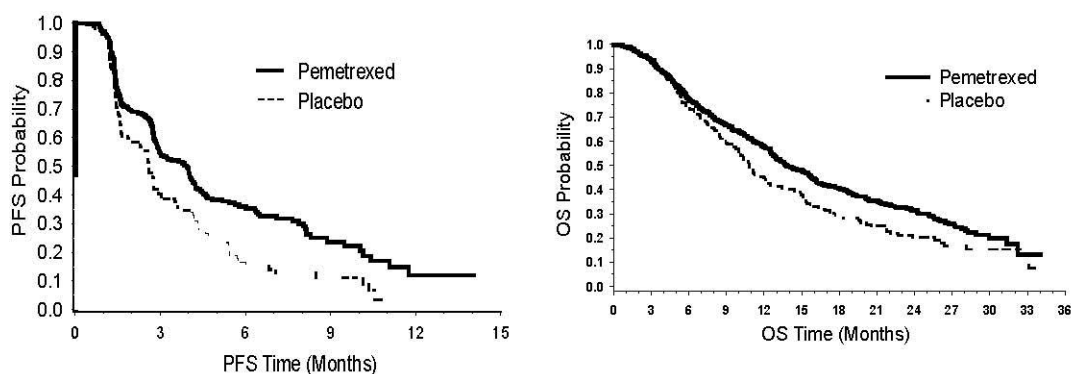
Studiets primære endepunkt blev mødt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen over for placebo-armen (n = 472, uafhængigt evalueret population; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger, bekræftede investigatorens vurdering af PFS.

Investigatorens median 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 førstevalg-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk bedre sammenlignet med placebo med hensyn til OS (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 samlede 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 samlede overlevelse og progressionsfrie overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelseshastighed for patienterne i behandling med pemetrexed var hhv. 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstevalgs-induktionsbehandling var median overlevelsen 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 plot for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling vs. placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (målt fra randomisering)

Progressionsfri overlevelse Samlet overlevelse (OS)



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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstof-administration, er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter.

Fordeling

Pemetrexed har et steady state-fordelingsvolumen på 9 l/m². *In vitro*-forsøg tyder på, at omtrent 81 % bindes til plasmaproteiner. Bindningen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion.

Biotransformation

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Pemetrexed udskilles primært i urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen indenfor 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 patienter på 19,3 %.

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

Linearitet/Non-linearitet

Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingsserier.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af pemetrexed til drægtige mus resulterede i lavere føtal overlevelse, lavere føtal fødselsvægt, ufuldstændig knogledannelse af visse skeletstrukturer og ganespalte.

Indgift af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsat fertilitet og testikelatrofi. Der blev observeret påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminifere epitel) i et studie udført i beaglehunde, der fik intravenøse bolusinjektioner i 9 måneder. Dette indikerer, 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 hamstre 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

Hydroxypropylbetadex
Saltsyre (E507) (til pH-justering)
Trometamol (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndingsmidler indeholdende calcium, herunder Ringers laktat og Ringers væske. Da der ikke er foretaget andre forligelighedsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder hjælpestoffet trometamol. Trometamol er uforligeligt med cisplatin, hvilket resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Intravenøse adgange bør skylles efter administration af Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

2 år

Infusionsopløsning

Den fortyndede opløsning har vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 21 dage ved køleskabstemperatur og 7 dage ved 25°C. Infusionsopløsningen af Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder ingen konserveringsstoffer, når fremstillet som angivet. Fra et mikrobielt synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og vil højst være 24 timer ved 2°C-8°C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25°C.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1, klart farveløst hætteglas (glas) med 20 mm gummiprop og forseget med grøn flipp-off aluminiumskapsel, indeholdende 4 ml koncentrat. Hver pakning indeholder ét hætteglas.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1, klart farveløst hætteglas (glas) med 20 mm gummiprop og forseget med blå flipp-off aluminiumskapsel, indeholdende 20 ml koncentrat. Hver pakning indeholder ét hætteglas.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1.000 mg/40 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1, klart farveløst hætteglas (glas) med 20 mm gummiprop og forseget med rød flipp-off aluminiumskapsel, indeholdende 40 ml koncentrat. Hver pakning indeholder ét hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
- Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Den passende mængde Pemetrexed Fresenius Kabi skal fortyndes til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5 % glucose infusionsvæske og indgives som en intravenøs infusion over 10 minutter.
- Infusionsopløsninger med pemetrexed, som er forberedt som angivet ovenfor, er forligelige med infusionsset og infusionsposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
- Pemetrexed infusionsopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel 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 cancer, skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med huden, skal det

berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Gravide kvinder skal undgå kontakt med cytostatiske lægemidler. Pemetrexed er ikke blæredannende. 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-blæredannende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. juli 2016.
Dato for seneste fornyelse: 21. april 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrig

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 den europæiske webportal for lægemidler.

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.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, saltsyre, trometamol.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

Kun beregnet til engangsbrug.

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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1115/001

13. BATCHNUMMER

Batch

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)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug.
Cytotoksisk

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, saltsyre, trometamol.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.
Kun beregnet til engangsbrug.
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

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1115/002

13. BATCHNUMMER

Batch

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)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg

6. ANDET

Kun til engangsbrug.
Cytotoksisk.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

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

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

Et hætteglas á 40 ml indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydroxypropylbetadex, saltsyre, trometamol og vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

100 mg/4 ml

1 hætteglas

500 mg/20 ml

1 hætteglas

1.000 mg/40 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter fortynding.

Kun beregnet til engangsbrug.

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

Skal fortyndes med 0,9 % NaCl eller 5% glucoseopløsning.

8. UDLØBSDATO

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. BATCHNUMMER

Batch

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)

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
i.v. efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. ANDET

Kun til engangsbrug.
Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** pemetrexed

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Pemetrexed Fresenius Kabi er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi er også en behandling, som gives sammen med cisplatin, som den indledende behandling af patienter med fremskreden lungekræft.

Pemetrexed Fresenius Kabi kan blive ordineret til dig, hvis du har fremskreden lungekræft, og din sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

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

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pemetrexed Fresenius Kabi

Brug ikke Pemetrexed Fresenius Kabi:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Pemetrexed Fresenius Kabi.

Hvis du har eller tidligere har haft nyreproblemer, skal du tale med din læge eller hospitalsapotekspersonalet, da du muligvis ikke må få Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Hvis du har fået eller skal have strålebehandling, skal du fortælle det til din læge, idet Pemetrexed Fresenius Kabi kan medføre en tidlig eller sen strålingsreaktion.

Fortæl din læge, hvis du for nylig er blevet vaccineret, da det muligvis kan forårsage dårlige virkninger med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fortæl din læge, hvis du har en hjertesygdom eller tidligere har haft en hjertesygdom.

Hvis du har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før du modtager behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Hvis du tager, for nylig har taget eller planlægger at tage medicin mod smerter eller inflammation (betændelse/hævelse), såsom de såkaldte nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), herunder ikke-receptpligtig medicin (som f.eks. ibuprofen), skal du fortælle det til lægen. Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellige virkningsvarigheder af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for din infusion med Pemetrexed Fresenius Kabi og/eller status for din nyrefunktion, vil din læge fortælle dig, hvilke typer medicin du må tage og hvornår du må tage dem. Hvis du er usikker, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, om noget af den medicin du tager, er et NSAID-præparat.

Fortæl det til lægen, hvis du tager medicin, der kaldes protonpump hæmmere (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol), som anvendes til behandling af halsbrand og sure opstød.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, **skal du fortælle det til din læge**. Pemetrexed Fresenius Kabi må ikke anvendes under graviditet. Din læge vil drøfte den potentielle risiko ved at tage Pemetrexed Fresenius Kabi under graviditet med dig. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi og i 6 måneder efter modtagelse af den sidste dosis.

Amning

Hvis du ammer, skal du fortælle det til din læge.

Amningen skal afbrydes under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 3 måneder efter behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med Pemetrexed Fresenius Kabi og i 3 måneder efter. Hvis du ønsker at

gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller tidligere end 3 måneder efter afsluttet behandling, skal du søge vejledning hos din læge eller på apoteket. Pemetrexed Fresenius Kabi kan påvirke din evne til at få børn. Tal med din læge for at få rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pemetrexed Fresenius Kabi kan muligvis gøre dig træt. Vær derfor forsigtig, hvis du kører bil eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du bruge Pemetrexed Fresenius Kabi

Dosis er baseret på din højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Pemetrexed Fresenius Kabi pr. kvadratmeter legemsoverflade. Din læge vil bruge legemsoverfladearealet til at bestemme den rette dosis til dig. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af dit blodtal og din generelle tilstand. Hospitalsapotekspersonalet, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Pemetrexed Fresenius Kabi pulveret med 5% glucose infusionsvæske, før det gives til dig.

Du vil altid få Pemetrexed Fresenius Kabi ved infusion i en af dine blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Pemetrexed Fresenius Kabi bruges sammen med cisplatin:

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

Cisplatin gives også ved infusion i en af dine blodårer og gives cirka 30 minutter efter, at infusionen med Pemetrexed Fresenius Kabi er afsluttet. Infusionen af cisplatin tager omkring 2 timer.

Du vil normalt få din infusion én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

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

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

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

4. Bivirkninger

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

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du mærker nogen af følgende bivirkninger:

- Feber eller infektion (henholdsvis almindelig eller meget almindelig): Hvis din temperatur er 38 °C eller højere, hvis du sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi du muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). En infektion (sepsis – blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre døden.
- Hvis du begynder at føle bryst smerter (almindeligt) eller har hurtig puls (ikke almindeligt).

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

Andre bivirkninger med pemetrexed kan være:

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

Infektion

Svælgkatar (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

Almindelige (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 sår dannelse i slimhinderne i fordøjelseskanalen

Ikke almindelige (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 hjerterytmie
Mangelfuld fordeling af blodet til arme og ben
Blokering i en blodåre i lungerne
Betændelse og ardannelse i hinden som dækker lungerne, samt åndedrætsproblemer
Frisk, rødt blod fra endetarmsåbningen
Blødning i mave-tarmkanalen
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

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1000 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 sjældne (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 livstr (uende)
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 fedtet under huden (pseudocellulitis)
Betændelse i huden (dermatitis)
Huden kan blive betændt, kløende, rød, sprunken og ru
Intenst kløende pletter

Ikke kendte (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

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

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

Hvis du er bekymret over eventuelle bivirkninger, bør du tale med din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#)

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger: Produktet skal anvendes med det samme. Hvis produktet er forberedt som angivet, har rekonstituerede opløsninger af pemetrexed vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 24 timer ved køleskabstemperatur. Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 21 dage ved køleskabstemperatur og 7 dage ved 25°C.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis der er tegn på partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder:

- Aktivt stof: pemetrexed

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 25 mg/ml pemetrexed. Opløsningen skal fortyndes yderligere af sundhedsfagligt personale inden indgivelse.

- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, saltsyre og trometamol.

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed Fresenius Kabi er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i hætteglas (glas). Det er et hvidt til off-white frysetørret pulver eller fast stof.

Findes i en pakning med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

<----->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse.

- Anvend aseptisk teknik ved rekonstituering og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
- Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Fresenius Kabi. Hvert hætteglas indeholder et overskud af pemetrexed, så den angivne mængde kan indgives.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:

- Hvert hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml 5% glucose infusionsvæske til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:

- Hvert hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml 5% glucose infusionsvæske til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.
- Vend forsigtigt hvert hætteglas op og ned, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul eller grøngul, uden at det har negativ indflydelse på produktets kvalitet. Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8. Yderligere fortynding er nødvendig.

- Den passende mængde rekonstituerede pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 5 % glucose infusionsvæske og indgives som en intravenøs infusion over 10 minutter.
- Infusionsopløsninger med pemetrexed, der er forberedt som angivet ovenfor, er forligelige med infusionsæt og infusionsposer, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er uforlidelig med fortyndingsvæsker, der indeholder calcium, herunder lakteret Ringer's opløsning og Ringer's opløsning.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder hjælpestoffet trometamol. Trometamol er uforlideligt med cisplatin, hvilket resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Intravenøse adgange bør skylles efter administration af Pemetrexed Fresenius Kabi.

- Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
- Pemetrexedopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

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. Gravide kvinder bør undgå kontakt med cytostatiske lægemidler. Pemetrexed er ikke blæredannende. 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-blæredannende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

Indlægsseddel: Information til patienten

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

pemetrexed

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Pemetrexed Fresenius Kabi er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi er også en behandling, som gives sammen med cisplatin, som den indledende behandling af patienter med fremskreden lungekræft.

Pemetrexed Fresenius Kabi kan blive ordineret til dig, hvis du har fremskreden lungekræft, og din sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

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

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pemetrexed Fresenius kabi

Brug ikke Pemetrexed Fresenius Kabi:

- hvis du er allergisk over for pemetrexed eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer, skal du afbryde amningen under behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi.

- hvis du for nylig er blevet eller snart skal vaccineres mod gul feber.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Pemetrexed Fresenius Kabi.

Hvis du har eller tidligere har haft nyreproblemer, skal du tale med din læge eller hospitalsapotekspersonalet, da du muligvis ikke må få Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Hvis du har fået eller skal have strålebehandling, skal du fortælle det til din læge, idet Pemetrexed Fresenius Kabi kan medføre en tidlig eller sen strålingsreaktion.

Fortæl din læge, hvis du for nylig er blevet vaccineret, da det muligvis kan forårsage dårlige virkninger med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fortæl din læge, hvis du har en hjertesygdom eller tidligere har haft en hjertesygdom.

Hvis du har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før du modtager behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Hvis du tager, for nylig har taget eller planlægger at tage medicin mod smerter eller inflammation (betændelse/hævelse), såsom de såkaldte nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), herunder ikke-receptpligtig medicin (som f.eks. ibuprofen), skal du fortælle det til lægen. Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellige virkningsvarigheder af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for din infusion med Pemetrexed Fresenius Kabi og/eller status for din nyrefunktion, vil din læge fortælle dig, hvilke typer medicin du må tage og hvornår du må tage dem. Hvis du er usikker, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, om noget af den medicin du tager, er et NSAID-præparat.

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

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til din læge. Pemetrexed Fresenius Kabi må ikke anvendes under graviditet. Din læge vil drøfte den potentielle risiko ved at tage Pemetrexed Fresenius Kabi under graviditet med dig. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi og i 6 måneder efter modtagelse af den sidste dosis.

Amning

Hvis du ammer, skal du fortælle det til din læge.

Amningen skal afbrydes under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Frugtbarhed

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pemetrexed Fresenius Kabi kan muligvis gøre dig træt. Vær derfor forsigtig, hvis du kører bil eller betjener maskiner.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder 964 mg hydroxypropylbetadex per 100 mg pemetrexeddiacid.

Tal med din læge, før du får denne medicin, hvis du har en nyresygdom.

3. Sådan skal du bruge Pemetrexed Fresenius Kabi

Dosis er baseret på din højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Pemetrexed Fresenius Kabi pr. kvadratmeter legemsoverflade. Din læge vil bruge legemsoverfladearealet til at bestemme den rette dosis til dig. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af dit blodtal og din generelle tilstand. Hospitalsapotekspersonalet, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Pemetrexed Fresenius Kabi med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% glucoseinfusionsvæske, før det gives til dig.

Du vil altid få Pemetrexed Fresenius Kabi ved infusion i en af dine blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Pemetrexed Fresenius Kabi bruges sammen med cisplatin:

Lægen eller hospitalsfarmaceuten beregner den nødvendige dosis ud fra din højde og vægt. Cisplatin gives også ved infusion i en af dine blodårer og gives cirka 30 minutter efter, at infusionen med Pemetrexed Fresenius Kabi er afsluttet. Infusionen af cisplatin tager omkring 2 timer.

Du vil normalt få din infusion én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

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

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

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

4. Bivirkninger

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

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du mærker nogen af følgende bivirkninger:

- Feber eller infektion (henholdsvis almindelig eller meget almindelig): Hvis din temperatur er 38 °C eller højere, hvis du sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi du muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). En infektion (blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre døden.
- Hvis du begynder at føle bryst smerter (almindeligt) eller har hurtig puls (ikke almindeligt).
- Hvis du har smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden (meget almindeligt).
- Allergisk reaktion: Hvis du udvikler udslæt (meget almindeligt), en brændende eller prikkende fornemmelse (almindeligt) eller feber (almindeligt). Hudreaktioner kan i sjældne tilfælde være alvorlige og kan medføre døden. Fortæl det til din læge, hvis du får alvorligt udslæt, kløe eller blæredannelse (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis du føler træthed, svimmelhed, hurtigt mister vejret, eller hvis du er bleg (fordi du muligvis har mindre hæmoglobin end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Hvis du bløder fra gummer, næse eller mund eller har en anden blødning, som ikke vil stoppe, rødlig eller lyserød urin, uventede blå mærker (fordi du muligvis har færre blodplader end normalt, hvilket er almindeligt).
- Hvis du pludselig får åndenød, stærke smerter i brystet eller hoste med blodigt sput (ikke almindeligt) (dette kan betyde, at der er en blodprop i en af dine lungers blodårer).

Andre bivirkninger med pemetrexed kan være:

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

Infektion

Svælgkatar (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

Almindelige (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 sår dannelse i slimhinderne i fordøjelseskanalen

Ikke almindelige (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 hinden som dækker lungerne, samt åndedrætsproblemer
Frisk, rødt blod fra endetarmsåbningen
Blødning i mave-tarmkanalen
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

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1000 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 sjældne (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 fedtet under huden (pseudocellulitis)
Betændelse i huden (dermatitis)
Huden kan blive betændt, kløende, rød, sprunken og ru
Intenst kløende pletter

Ikke kendte (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)
Diabetessygdom, som hovedsageligt skyldes nyresygdom
Nyresygdom, hvor bestemte celler (tubulære epitelceller) i nyregangene dør

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

Hvis du er bekymret over eventuelle bivirkninger, bør du tale med din læge.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

Infusionsopløsning: Produktet skal anvendes med det samme. Hvis produktet er forberedt som angivet, har den fortyndede opløsning af pemetrexed vist sig at have en kemisk og fysisk i-brug stabilitet på 21 dage ved køleskabstemperatur og 7 dage ved 25°C.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis der er tegn på partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder:

Det aktive stof er pemetrexed.

En ml koncentrat indeholder 25 mg pemetrexed.

Efter fortynding indeholder et hætteglas med 4 ml koncentrat 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).
Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Øvrige indholdsstoffer er hydroxypropylbetadex, saltsyre, trometamol og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed Fresenius Kabi er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) i et hætteglas (glas). Det er en farveløs til let gullig eller gulgrønlig opløsning.

Findes i en pakning med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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

<----->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse.

- Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
- Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Den passende mængde Pemetrexed Fresenius Kabi skal fortyndes til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5 % glucose infusionsvæske og indgives som en intravenøs infusion over 10 minutter.
- Infusionsopløsninger med pemetrexed, som er forberedt som angivet ovenfor, er forligelige med infusionsionsæt og infusionsposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er uforligelig med fortyndingsvæsker, der indeholder calcium, herunder lakteret Ringer's opløsninger og Ringer's opløsning.

Pemetrexed Fresenius Kabi indeholder hjælpestoffet trometamol. Trometamol er uforligeligt med cisplatin, hvilket resulterer i nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes

med andre lægemidler. Intravenøse adgange bør skylles efter administration af Pemetrexed Fresenius Kabi.

- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
- Pemetrexed-infusionsvæske er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel 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 cancer, skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexed-opløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Gravide kvinder bør undgå kontakt med cytostatisk lægemidler. Pemetrexed er ikke blæredannende. 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-blæredannende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

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/-tilladelse

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

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres.