

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg pemetrexed (som dinatrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Et hætteglas med pulver indeholder ca. 11 mg natrium.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 500 mg pemetrexed (som dinatrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Et hætteglas med pulver indeholder ca. 54 mg natrium.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 1000 mg pemetrexed (som dinatrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Et hætteglas med pulver indeholder ca. 108 mg natrium.

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 råhvidt eller lysegult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed Sandoz er indiceret til behandling af kemoterapi-naive patienter med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Pemetrexed Sandoz i kombination med cisplatin

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

Pemetrexed Sandoz givet alene

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

Præmediceringsregime

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

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

Monitorering

Patienter i behandling med pemetrexed, skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialetælling 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 normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den normale øvre grænseværdi er acceptabelt, hvis patientens lever er beskadiget af tumor.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer i begyndelsen af en efterfølgende serie skal baseres på hæmatologisk nadir eller den maksimale ikke-hæmatologiske toksicitet fra den foregående behandlingsserie. Behandlingen kan eventuelt udsættes, så der er tilstrækkelig tid til rekonvalescens. Efter rekonvalescens skal patienter

efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af Pemetrexed Sandoz som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

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

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

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

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

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

^b Undtagen neurotoksicitet

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

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

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

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

Specielle populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

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

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Administration

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

For information om sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af Pemetrexed Sandoz, og for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Amning (se pkt. 4.6).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

(se pkt. 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

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

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

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

Hjælpemidler

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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 resultere i forsinket clearance af pemetrexed. Denne kombination skal anvendes med forsigtighed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig indgivelse af præparater, som også udskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin), kan resultere i en forsinket clearance af pemetrexed. Der skal udvises forsigtighed, når disse lægemidler bruges i kombination med pemetrexed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroidale 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 (for eksempel ibuprofen) eller acetylsalicylsyre i højere doser undgås 2 dage inden, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4).

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

toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af 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 anvendes anti-koagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intra-individuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Kvinder i den fertile alder 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 modermælk, og en påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pemetrexed (se pkt. 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af påvirkningen af evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er imidlertid blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis han/hun oplever træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger relateret til pemetrexed ved både monoterapi og kombinationsbehandling, er knoglemarvssuppression med anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni samt gastrointestinal toksicitet med anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet, forhøjede

aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Tabel 4 opstiller bivirkninger uanset kausalitet forbundet med pemetrexed, anvendt enten som monoterapi eller i kombination med cisplatin fra de pivotale registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN og PARAMOUNT) og fra perioden efter markedsføring.

Bivirkningerne er opstillet pr. MedDRA systemorganklasse. Den følgende konvention er blevet anvendt til at klassificere hyppigheden:

meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Hyppigheder af alle grader af bivirkninger, uanset kausalitet, fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (ALIMTA vs. docetaxel), JMDB (ALIMTA og cisplatin versus GEMZAR og cisplatin, JMCH (ALIMTA plus cisplatin versus cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed plus bedste støttebehandling versus placebo plus bedste støttebehandling) og fra perioden efter markedsføring.

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypodermitis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk shock		
Metabolisme og ernæring		Dehydrering				
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed	Cerebrovaskulær hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunctivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfarkt			

			Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytmi			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarm- kanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal- smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^c			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpigment ering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermoly sis bullosa Erytematøs t ødem ^f Pseudocell ulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatinin- clearance Forhøjet kreatinin i blodet ^c	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshasti ghed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter Slimhinde- inflammation				

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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

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

In vitro-forsøg har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne både via to proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase.

Polyglutamatformerne forbliver i cellerne og fungerer som endnu mere potente hæmmere af TS og GARFT. Polyglutamation er en tids- og koncentrationsafhængig proces, som primært finder sted i tumorceller og i mindre grad i normalt væv. Polyglutamerede metabolitter har en forøget intracellulær halveringstid, hvilket resulterer i en forlænget virkning af lægemidlet i maligne celler.

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

Klinisk effekt:

Mesoteliom

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

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

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

	Randomiseret og behandlet Patienter		Fuldt tilskud Patienter	
Effektparameter	Pemetrexed/ cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Median overlevelse (OS) (måneder) (95 %-CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log-rank-p-værdi*	0,020		0,051	
Median-tid til tumorprogression (måneder) (95 %-CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log-rank-p-værdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvigt (måneder) (95 %-CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log-rank-p-værdi*	0,001		0,001	
Samlet responsrate** (95 %-CI)	41,3 % (34,8-48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8-53,4)	19,6 % (13,8-26,6)
Fishers eksakte p-niveau*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

* p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

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

Ved hjælp af 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 også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlings-armene viste sig ved en forbedring af lungefunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen og en med tiden dårligere lungefunktion i kontrolarmen.

Der foreligger en begrænset mængde data for de patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev

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

NSCLC, 2. linje-behandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungekræft), der tidligere var behandlet med kemoterapi, har vist en median-overlevelsestid på 8,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pemetrexed (intent-to-treat-population n = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (ITT n = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på overlevelse var til fordel for Pemetrexed *versus* docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n=399; 9,3 *versus* 8,0 måneder, justeret HR= 0,78; 95 % CI= 0,61-1,00; p= 0,047) og til fordel for docetaxel for carcinom af pladeepitelceller (n= 172; 6,2 *versus* 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 % CI= 1,08- 2,26; p= 0,0018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

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

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

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

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

NSCLC, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin mod gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase IIIb eller IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) viste, at pemetrexed plus cisplatin (Intent-To-

Treat [ITT] population n=865) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 % CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1.

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

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

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

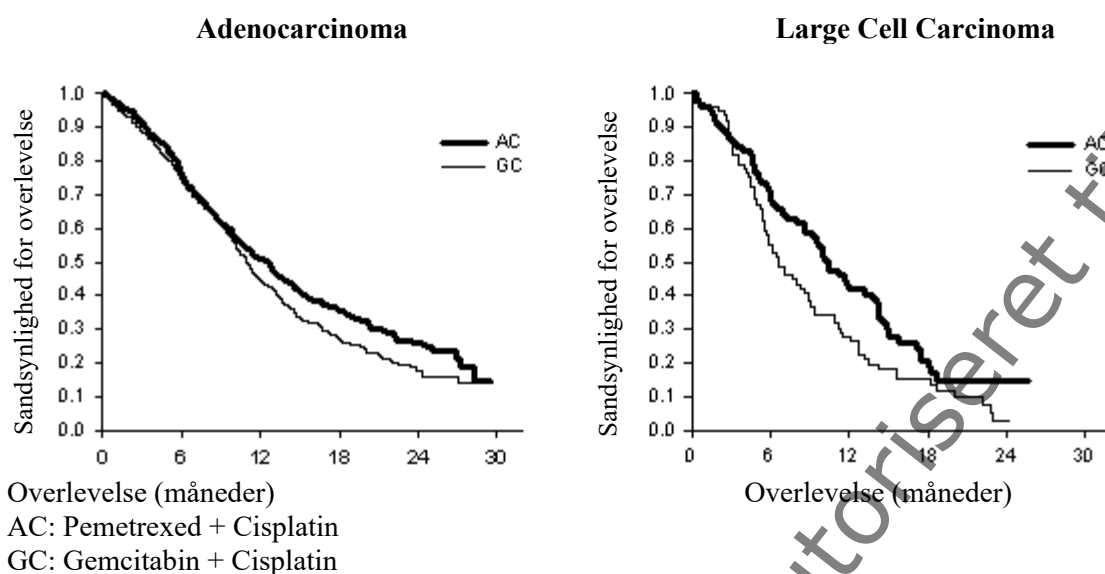
Tabel 7: Effekt af pemetrexed + cisplatin mod gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke- småcellet lungecancer – ITTpopulation og histologiske undergrupper.

ITT-population og histologiske undergrupper	Middel overlevelse i måneder (95% CI)				Justeret Hazard ratio (HR) (95% CI)	Superioritet p-værdi
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabine + Cisplatin			
ITT population (n= 1.725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (n=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	n=436	10,9 (10,2 – 11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Store celler (n=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	n=76	6,7 (5,5 – 9,0)	n=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Andre (n=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n=106	9,2 (8,1 – 10,6)	n=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Pladeepitelceller (n=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	n=244	10,8 (9,5 – 12,1)	n=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

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

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



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

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde brug for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; $p < 0,001$), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; $p < 0,001$) og blodpladettransfusioner (1,8 % mod 4,2 %; $p = 0,002$). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; $p = 0,004$) og midler med jern (4,3 5 mod 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) ($n = 441$) med placebo plus BSC ($n = 222$) hos patienter med lokalt fremskreden (trin IIIB) eller metastatisk (trin IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke fik bedring efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført 1. linje-(induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 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-delen i forhold til placebodelen ($n = 581$, en uafhængig overvåget population, gennemsnit på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Den gennemsnitlige overlevelse (OS, overall survival) for den totale population ($n = 663$) var 13,4 måneder for pemetrexed-delen og 10,6 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller ($n = 430$), uafhængig overvåget population) var middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-delen og 1,8 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,47, 95% CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Den gennemsnitlige OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt

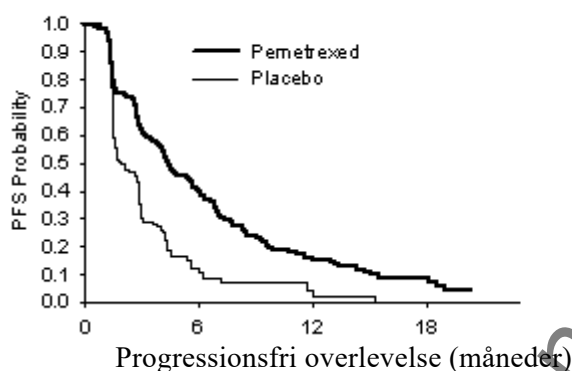
bestående af pladeepitelceller (n = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-delen og 10,3 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,70, 95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Ved at inkludere induktionsfasen blev middel OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for Pemetrexed Sandoz-delen og 13,6 måneder for placeboarmen (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 Sandoz i forhold til placebo.

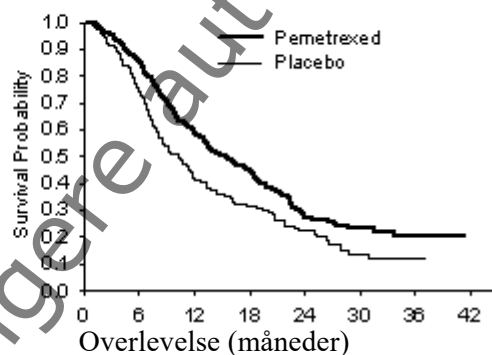
Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for Pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

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

Progressionsfri overlevelse



Total overlevelse (OS)



PARAMOUNT

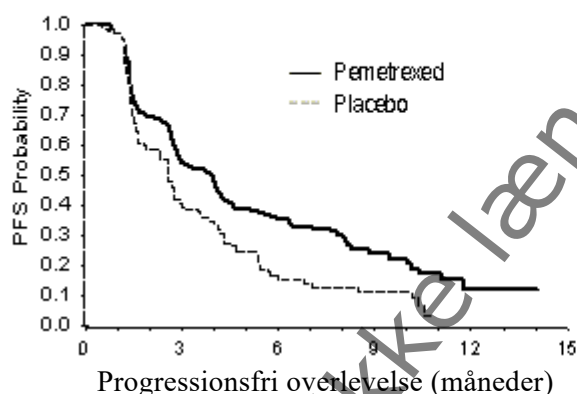
Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (Nn=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionsfasen, blev 539 patienter randomiseret til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed eller placebo. 44,9 % af de randomiserede patienter havde komplet/partielt respons, og 51,9 % af de randomiserede patienter havde respons i form af stabil sygdom på pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median-tiden fra start af pemetrexed og cisplatin-induktionsbehandling til start af vedligeholdelsesbehandling var 2,96 måneder i både pemetrexed- og placeboarmen. De randomiserede patienter fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktionsbehandling). Median var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) ≥ 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 investigatorernes vurdering af PFS. Investigatorernes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstelinje-induktionsbehandling.

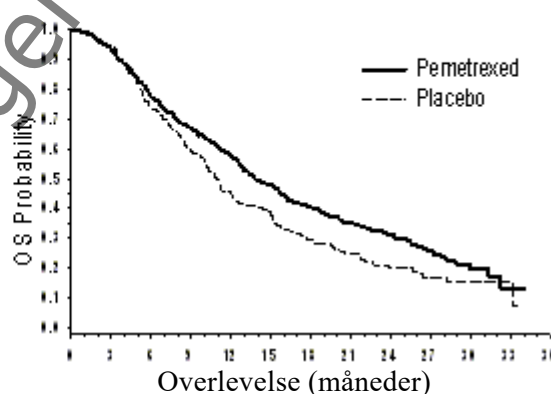
Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk bedre i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 13,9 måneder *versus* 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78; 95 % CI=0,64-0,96; p=0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse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

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

Progressionsfri overlevelse



Total overlevelse



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Saltsyre (til pH justering)
Natriumhydroxid (til pH justering)

6.2 Uforlideligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas
2 år.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger

Kemisk og fysisk stabilitet af Pemetrexed Sandoz rekonstitueret opløsninger er påvist i 4 dage ved 2-8°C og i 4 dage under 25°C.

Kemisk og fysisk stabilitet af Pemetrexed Sandoz infusionsopløsninger er påvist i 4 dage ved 2-8°C og i 2 dage under 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden- og betingelserne ved brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8°C, med mindre rekonstitution/fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klart, farveløst 10 ml hætteglas af type I med chlorobutyl-gummiprop og aluminiumshætte med afrivningskapsel, indeholdende 100 mg pemetrexed.

Pakning med 1 hætteglas med beskyttende plastik-indpakning.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klart, farveløst 50 ml hætteglas af type I med chlorobutyl-gummiprop og aluminiumshætte med afrivningskapsel, indeholdende 500 mg pemetrexed.

Pakning med 1 hætteglas med beskyttende plastik-indpakning.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klart, farveløst 100 ml hætteglas af type I med chlorobutyl-gummiprop og aluminiumshætte med afrivningskapsel, indeholdende 1000 mg pemetrexed.

Pakning med 1 hætteglas med beskyttende plastik-indpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstituering og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Sandoz. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.

Pemetrexed Sandoz 100 mg

Hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%), (uden konserveringsmiddel), til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

Hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%), (uden konserveringsmiddel), til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Hætteglas med 1000 mg rekonstitueres med 40 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%), (uden konserveringsmiddel), 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 lysegul, 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.**

4. Den passende mængde rekonstitueret pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske (uden konserveringsmiddel) eller med glucose-injektionsvæske 50 mg/ml (5%) (uden konserveringsmiddel), og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexed-infusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropposer belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
7. 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 kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er kun rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2015
Dato for seneste fornyelse: 19. august 2020

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 fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Østrig

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Østrig

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana -
Slovenien

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned 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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE 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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

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

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som dinatrium).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroxid (til justering af pH).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

cytostaticum

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for det rekonstituerede præparat.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1037/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for det rekonstituerede præparat.

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg

6. ANDET

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som dinatrium).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroxid (til justering af pH).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

cytostaticum

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for det rekonstituerede præparat.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1037/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

500 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 1000 mg pemetrexed (som dinatrium).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroxid (til justering af pH).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

cytostaticum

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for det rekonstituerede præparat.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1037/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1000 mg

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

pemetrexed

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 Sandoz
3. Sådan skal du bruge Pemetrexed Sandoz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz er også en behandling, som gives i kombination med cisplatin, som indledende behandling af patienter med fremskreden lungecancer.

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

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

Brug ikke Pemetrexed Sandoz:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hospitalsapotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Pemetrexed Sandoz.

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

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 Sandoz. Din læge kan beslutte at ændre dosen 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 Sandoz kan medføre en tidlig eller sen strålingsreaktion.

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

Informér 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 Sandoz.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn eller unge, da der ikke er nogen erfaring med dette lægemiddel hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pemetrexed Sandoz

Hvis du tager medicin mod smerter eller inflammation (betændelse/hævelse), såsom de såkaldte non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), herunder ikke-receptpligtig medicin (som f.eks. ibuprofen), skal du fortælle det til lægen. Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellig varighed af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for din infusion af Pemetrexed Sandoz og/eller status for din nyrefunktion skal 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 på apoteket, om noget af den medicin, du tager, er et NSAID-præparat.

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

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 Sandoz må ikke anvendes under graviditet. Din læge vil sammen med dig drøfte den potentielle risiko ved at tage Pemetrexed Sandoz under graviditet.

Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med Pemetrexed Sandoz og i 6 måneder efter modtagelse af den sidste dosis.

Amning

Hvis du ammer, skal du fortælle din læge dette.

Amningen skal afbrydes under behandling med Pemetrexed Sandoz.

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 3 måneder efter behandlingen med Pemetrexed Sandoz. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med Pemetrexed Sandoz og i 3 måneder efter. Hvis du ønsker at gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet, eller tidligere end 3 måneder efter behandlingen er stoppet, skal du søge vejledning hos din læge eller hos apotekspersonalet. Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz kan muligvis gøre dig træt. Vær derfor forsigtig, hvis du kører bil eller betjener

maskiner.

Pemetrexed Sandoz indeholder natrium

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 2,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 5,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Pemetrexed Sandoz

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

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

Når Pemetrexed Sandoz tages sammen med cisplatin

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

Du vil normalt få infusionen 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 Sandoz. Du får dette lægemiddel 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 (350-1000 mikrogram) 1 gang dagligt, mens du tager Pemetrexed Sandoz. Du skal tage mindst 5 doser i løbet af de 7 dage op til den første dosis Pemetrexed Sandoz. Du skal fortsætte med at tage folsyre i 21 dage efter indgift af den sidste dosis Pemetrexed Sandoz. Du vil også få en injektion med B12-vitamin (1000 mikrogram) i løbet af ugen op til første dosis Pemetrexed Sandoz og derefter cirka hver 9. uge (svarende til 3 Pemetrexed Sandoz-behandlingsforløb). Du får B12-vitamin og folsyre for at mindske risikoen for mulige toksiske virkninger af kræftbehandlingen.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

- Feber eller infektion (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 (almindelig) eller har hjertebanken (ikke almindelig).
- Hvis du har smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden (meget almindelig).
- Allergisk reaktion: Hvis du udvikler udslæt (meget almindelig)/en brændende eller prikkende fornemmelse (almindelig) eller feber (almindelig). Hudreaktioner kan i sjældne tilfælde være alvorlige og kan medføre døden. Fortæl det til din læge, hvis du får alvorligt udslæt, kløe eller blæredannelse (Stevens-Johnson 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 får anden blødning, som ikke vil stoppe, rødlig eller lyserødlig urin, uventede blå mærker (fordi du muligvis har færre blodplader end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Hvis du pludselig får åndenød, stærke smerter i brystet eller hoste med blodigt spyt (ikke almindeligt) (dette kan betyde, at der er en blodprop i en af lungernes blodårer).

Bivirkninger med Pemetrexed Sandoz kan være:

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

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

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

- Infektion i blodet
- Feber med et lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)
- Lavt antal blodplader
- Allergisk reaktion
- Tab af kropsvæske
- Smagsforstyrrelser
- Skader på de motoriske nerver, der kan forårsage muskelsvaghed og -svind, primært i arme og ben
- Skader på de sensoriske nerver, der kan forårsage tab af følesans, brændende smerter og ustabil gang
- Svimmelhed
- Betændelse eller hævelse i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet)
- Tørre øjne
- Våde øjne

- Tørhed i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet) og hornhinden (det klare lag foran iris og pupillen)
- Hævelse af øjenlågene
- Øjenlidelse med tørhed, tåreflåd, irritation og/eller smerter
- Hjertesvigt (tilstand, der påvirker dine hjertemusklers pumpekraft)
- Uregelmæssig hjerterytme
- Dårlig fordøjelse
- Forstoppelse
- Mavesmerter
- Lever: stigninger i de stoffer i blodet, der leveres af leveren
- Øget hudpigmentering
- Kløende hud
- Udslæt på kroppen, hvor hvert mærke ligner en skydeskive
- Hårtab
- Nældefeber
- Nyresvigt
- Nedsat nyrefunktion
- Feber
- Smerte
- Overskydende væske i kropsvævet, der forårsager hævelse
- Brystsmerter
- Betændelse og sår dannelse i slimhinderne i fordøjelseskanalen

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

- Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader
- Slagtilfælde
- Slagtilfælde, hvor en blodåre i hjernen er blokeret
- Blødning på indersiden af kraniet
- Angina (brystsmerter forårsaget af et fald i blodgennemstrømningen til hjertet)
- Hjerteanfald
- Forsnævring eller blokering af koronararterierne
- Unormal 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

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

- Infektioner i hud og blødt væv
- Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig reaktion i hud og slimhinderne, der kan være livstruende)

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

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data

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

Du vil muligvis kunne opleve nogle af disse symptomer og/eller tilstande. Hvis du begynder at mærke nogle 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, sygeplejerske eller apoteket. 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 lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Efter rekonsitution og infusion

Kemisk og fysisk stabilitet af Pemetrexed Sandoz rekonstitueret opløsning er påvist i 4 dage ved 2-8°C og i 4 dage under 25°C.

Kemisk og fysisk stabilitet af Pemetrexed Sandoz infusionsopløsning er påvist i 4 dage ved 2-8°C og i 2 dage under 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden- og betingelserne ved brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8°C, med mindre rekonstitution/fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

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 Sandoz indeholder:

Det aktive stof er pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Hvert hætteglas med pulver indeholder 100 milligram pemetrexed (som dinatrium)

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Hvert hætteglas med pulver indeholder 500 milligram pemetrexed (som dinatrium)

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Hvert hætteglas med pulver indeholder 1000 milligram pemetrexed (som dinatrium)

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 25 mg/ml pemetrexed.

Øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH) (se afsnit 2 ”Pemetrexed Sandoz indeholder natrium”).

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed Sandoz er et pulver til koncentrat til infusionsvæskeopløsning i hætteglas. Det er et hvidt til lysegult frysetørret pulver.

Hver pakke Pemetrexed Sandoz indeholder ét Pemetrexed Sandoz hætteglas i beskyttende plastikindpakning, som indeholder enten 100 mg, 500 mg eller 1000 mg pemetrexed.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Østrig

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Østrig

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenien

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037

Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse.

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstituering og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Sandoz. Hvert hætteglas indeholder overskud af pemetrexed for at kunne levere den angivne mængde.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg:
Hvert hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) til injektion (uden konserveringsmiddel), til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 500 mg:
Hvert hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) til injektion (uden konserveringsmiddel) til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:
Hvert hætteglas med 1000 mg rekonstitueres med 40 ml natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) til injektion, uden konserveringsmiddel, 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 lysegul, 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.**

4. Den passende mængde rekonstitueret pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske (uden konserveringsmiddel) eller med glucose-injektionsvæske 50 mg/ml (5%) (uden konserveringsmiddel), og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexed-infusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropper, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er inkompatibelt med fortyndinger indeholdende calcium, herunder Ringers-laktat-injektion og Ringers-injektion.

6. Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
7. 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 alle potentielt toksiske lægemidler til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg