

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Efter rekonstitution (se pkt. 6.6), indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder ca. 11 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8.

Den rekonstituerede opløsning har en osmolalitet 230-270 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

CIAMBRA er indiceret til behandling af patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

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

CIAMBRA 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).

CIAMBRA 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

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

Dosering

CIAMBRA i kombination med cisplatin

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

CIAMBRA givet alene

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

Præmedicineringsregime

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der indgives et kortikosteroid-præparat dagen før, på dagen for og dagen efter administration af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason administreret 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 mg). Patienter skal indtage mindst 5 doser folsyre i løbet af de sidste 7 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 mg) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B₁₂-vitamin kan gives 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 af trombocytaltal. Hver gang inden administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Før påbegyndelse af en kemoterapiserie skal patienter opfylde følgende parametre: det absolutte neutrofiltal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytaltallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatininclearance 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. AP, 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 CIAMBRA som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for CIAMBRA (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 CIAMBRA og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både CIAMBRA og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ med blødning ^a uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både CIAMBRA 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 CIAMBRA 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 CIAMBRA (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
	Dosis CIAMBRA (mg/m²)	Dosis 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 CIAMBRA og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for CIAMBRA (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
Grad CTC^a	Dosis CIAMBRA (mg/m²)	Dosis 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 CIAMBRA skal afbrydes, hvis patienten efter 2 dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge CIAMBRA til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungecancer hos 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 var der til patienter med en kreatininclearance på ≥ 45 ml/min. ikke behov for særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatininclearance 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 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

CIAMBRA er til intravenøs brug. CIAMBRA skal infunderes intravenøst 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 CIAMBRA, se pkt. 6.6.

For instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af CIAMBRA 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 ANC igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocytaltal 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 kreatininclearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatininclearance på < 45 ml/min. (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 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 dagen for og i mindst 2 dage efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.5).

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

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 er der observeret 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 administration af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have genetisk skadelige 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.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pemetrexed udskilles primært uforandret gennem nyrene ved tubulær sekretion og i mindre grad ved glomerulær filtration. Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loopdiuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan resultere i forsinket clearance af pemetrexed. Denne kombination skal anvendes med forsigtighed. Patientens kreatininclearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig administration 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 kreatininclearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min.) kan høje doser af 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 administration af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min.).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 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 administration 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 samtidig behandling med pemetrexed afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter administration 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 metabolisme 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 antikoagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intraindividuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af International normaliseret forhold (International Normalised Ratio, INR), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention 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 human mælk, og en påvirkning af det ammende barn 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

Pemetrexed kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.8).

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 i form af 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-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

Tabel 4. Hyppigheder for bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMDB (Pemetrexed og Cisplatin versus GEMZAR 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 perioden efter markedsføring.

MedDRA Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypodermittis	
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 Øjenlågssødem 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	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal-	Rektal blødning Gastrointestinal blødning			

	Diarré Kvalme	smerter	Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^e			
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 ^e	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- glutamyltransf erase				
Traumer, forgiftninger og behandlingsko mplikationer			Stråleinduceret ø sophagitis 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 sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske stoffer, folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) er et bredspektret anti-cancer-anti-folat, 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 via 2 proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase. Polyglutamatformerne forbliver i cellerne og fungerer som endnu mere potente hæmmere af TS og GARFT. Polyglutamation er en tids- og koncentrationsafhængig proces, som primært finder sted i tumorceller og i mindre grad i normalt væv. Polyglutamerede metabolitter har en forøget intracellulær halveringstid, hvilket resulterer i en forlænget virkning af det aktive stof i maligne celler.

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 lægemidlet (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:

Effekt af pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alene til patienter med malignt mesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede patienter		Patienter med fuldt tilskud	
	pemetrexed / cisplatin (n=226)	cisplatin (n=222)	pemetrexed / cisplatin (n=168)	cisplatin (n=163)

Median overlevelse (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		< 0,00	

Forkortelse: CI = konfidensinterval

* p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

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

Ved hjælp af lungecancersymptomskaalen blev der påvist en statistisk signifikant bedring af de klinisk relevante symptomer (smerte og dyspnø) i forbindelse med malignt pleuramesoteliom i pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) versus armen med cisplatin alene (218 patienter). Der blev også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem 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 enkeltstofbehandling 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 NSCLC's 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 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 (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).

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, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabin plus cisplatin til patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (stadie IIIb eller IV) NSCLC viste, at pemetrexed plus cisplatin (ITT population n=865) mødte dets primære endepunkt og viste tilsvarende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 % CI = 0,84–1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde, en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1. De primære effektanalyser var baseret på ITT-populationen. Følsomhedsanalyser af hovedvirkningens endepunkter blev også bedømt ud fra den protokolkvalificerede (PQ) population. Effektanalyser med brug af PQ-populationen er konsistente med analyser for ITT-populationen og understøtter non-inferioriteten af AC mod GC.

Progressionsfri overlevelse og størrelsen af det totale respons var ens for de to behandlingsarme: Median progressionsfri overlevelse var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin versus 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 versus 28,2 % (95 % CI = 25,0–31,4) for gemcitabin plus cisplatin. Data for progressionsfri overlevelse data blev delvist bekræftet af en uafhængig undersøgelse (400/1715 patienter blev randomiseret udvalgt til undersøgelsen).

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

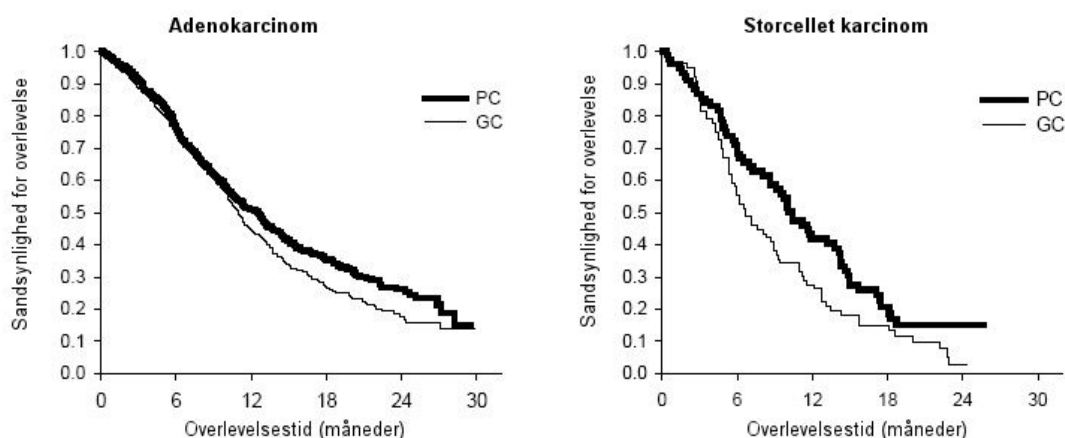
Effekt af pemetrexed + cisplatin versus gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer – ITT-population og histologiske undergrupper

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse (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	a 0,94	0,259
Adenokarcinom (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 marginen for noninferioritet ($p < 0,001$).

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



Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen af pemetrexed 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 4,5 %; $p = 0,002$). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; $p = 0,004$) og midler med jern (4,3 % mod 7,0 %; $p = 0,021$).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling

JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) ($n=441$) med placebo plus BSC ($n=222$) for patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastatisk (stadie IV) (NSCLC), som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling omfattende pemetrexed blev ikke medtaget. Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde, en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktionsbehandling). Median var 5 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 3,5 serier med 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 af progressionsfri overlevelse i pemetrexed-armen i forhold til placebodelen ($n=581$, en uafhængig evalueret population, median på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI = 0,49–0,73; $p < 0,00001$). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorernes vurdering af progressionsfri overlevelse. Median total overlevelse for den totale population ($n=663$) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65–0,95; $p = 0,01192$).

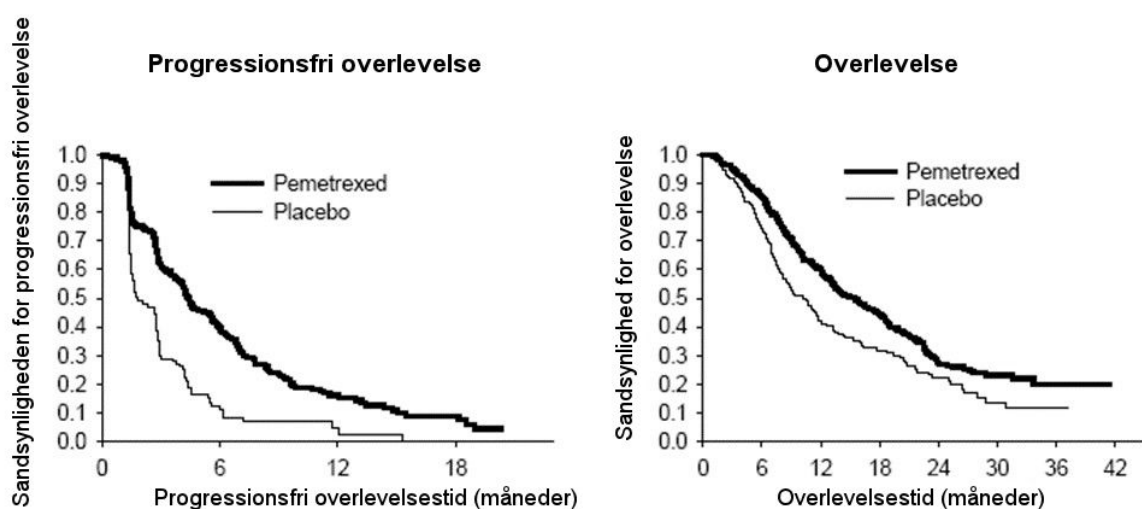
I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller ($n=430$, uafhængig overvåget population) var median progressionsfri overlevelse 4,4 måneder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

fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,71, 95 % CI = 0,56-0,88; p=0,002.

Resultaterne for progressionsfri overlevelse og total overlevelse for patienter med cancer hovedsageligt bestående af cancer hovedsageligt bestående pladeepitelceller tydede ikke på nogen fordel med pemetrexed frem for 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 overlevelse (overall survival - OS) for pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller:



PARAMOUNT

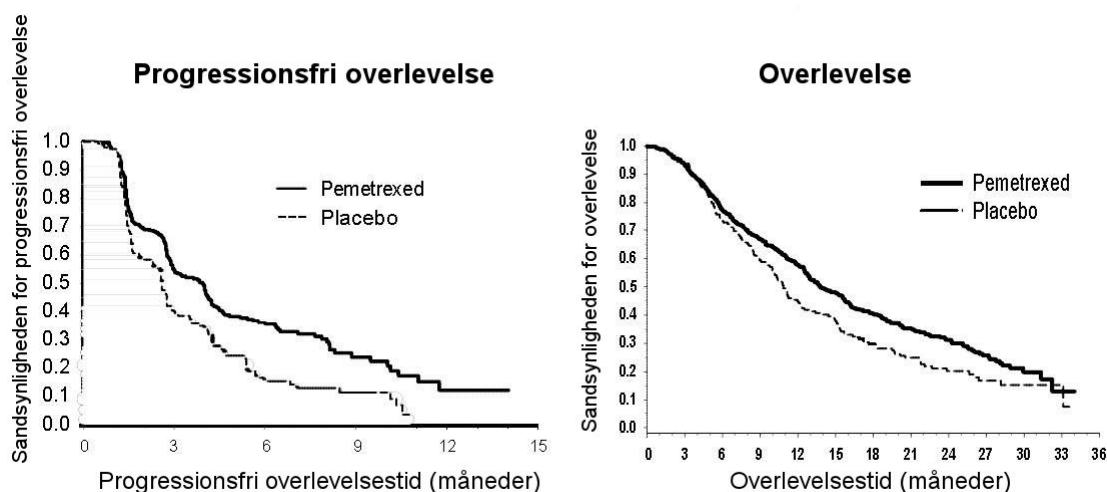
Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastaserende (stadie IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubbelbehandling 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 induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median tiden fra start af induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin 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 vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) \geq 6 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse i pemetrexed-armen over for placeboarmen (n=472, uafhængigt evalueret population; median var henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorenes vurdering af progressionsfri overlevelse. Investigatorenes gennemsnitlige vurdering af progressionsfri overlevelse for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for

placeboarmen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af 1. linje-induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk overlegen i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 3,9 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 placeboarmen. 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 overlevelsesrate for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebobehandling. Målt fra starttidspunktet for 1. linje-induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin var median overlevelsen 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (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 (overall survival - OS) for fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)



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

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

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 % af pemetrexed bindes til plasmaproteiner. Bindningen 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 administrerede dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter administration. *In vitro*-studier indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktivt sekretion via OAT3 (organisk aniontransporter). Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min., og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance på 90 ml/min.).

Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med opløsninger, 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

Infusionsopløsningen af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C. Den rekonstituerede opløsning skal straks anvendes til infusionsopløsningen. Fra et mikrobielt synspunkt skal infusionsopløsningen anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil højst være 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I med klorbutylgummiprop samt aluminiumlåg med hætte til at vippe af. Hætteglasset er beskyttet af en muffe i krympeplast. Hver enkelt 10 ml hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (i form af pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med CIAMBRA. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.
3. Hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchloridinjektionsvæske 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 gul eller gulliggrøn, 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 % natriumchloridinjektionsvæske, uden konserveringsmiddel, og administreres som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med administrationssæt og dropposer, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler misfarvning, må opløsningen ikke indgives.
7. Pemetrexedopløsninger 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 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 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2 December 2015

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Sundhedsstyrelsens hjemmeside <http://www.sst.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Efter rekonstitution (se pkt. 6.6), indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas indeholder ca. 54 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8.

Den rekonstituerede opløsning har en osmolalitet 230-270 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

CIAMBRA er indiceret til behandling af patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

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

CIAMBRA 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).

CIAMBRA 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

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

Dosering

CIAMBRA i kombination med cisplatin

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

CIAMBRA givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af CIAMBRA 500 mg/m² legemsoverflade, infunderes intravenøst 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 administration af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason administreret 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 mg). Patienter skal indtage mindst 5 doser folsyre i løbet af de sidste 7 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 mg) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B₁₂-vitamin kan gives 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 af trombocytal. Hver gang inden 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 neutrofilital (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatininclearance 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. AP, 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 CIAMBRA som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for CIAMBRA (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 CIAMBRA og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både CIAMBRA og cisplatin)

Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ med blødning ^a uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både CIAMBRA 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 ikke-hæmatologisk toksicitet \geq grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med CIAMBRA 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 CIAMBRA (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologisk toksicitet^{a, b}		
	Dosis CIAMBRA (mg/m²)	Dosis 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 CIAMBRA og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for CIAMBRA (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
Grad CTC^a	Dosis CIAMBRA (mg/m²)	Dosis 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 CIAMBRA skal afbrydes, hvis patienten efter 2 dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge CIAMBRA til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungecancer hos 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 var der til patienter med en kreatininclearance på \geq 45 ml/min. ikke behov for særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til

alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatininclearance 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 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

CIAMBRA er til intravenøs brug. CIAMBRA skal infunderes intravenøst 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 CIAMBRA, se pkt. 6.6.

For instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af CIAMBRA 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 ANC igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocytaltal 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 kreatininclearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatininclearance på < 45 ml/min. (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 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 dagen for og i mindst 2 dage efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.5).

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

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 er der observeret 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 administration af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have genetisk skadelige 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.

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,7% af den WHO anbefalede maximale 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 nyrene ved tubulær sekretion og i mindre grad ved glomerulær filtration. Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loopdiuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan resultere i forsinket clearance af pemetrexed. Denne

kombination skal anvendes med forsigtighed. Patientens kreatininclearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig administration 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 kreatininclearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min.) kan høje doser af 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 administration af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min.).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 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 administration 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 samtidig behandling med pemetrexed afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter administration 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 intraindividuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af International normaliseret forhold (International Normalised Ratio, INR), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention 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 human mælk, og en påvirkning af det ammende barn 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

Pemetrexed kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.8).

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 i form af 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-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

Bivirkningerne er anført efter MedDRA systemorganklasse. 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 $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældn ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Hyppigheder for bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMBD (Pemetrexed og Cisplatin versus GEMZAR 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 perioden efter markedsføring.

MedDRA Systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjældn	Meget sjældn	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermo-hypodermatitis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystem		Hypersensitiv-		Anafylaktisk		

et		vitet		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 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 ^c	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Feber Smerte 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. Læger og sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske stoffer, folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) er et bredspektret anti-cancer-anti-folat, 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 via 2 proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase.

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

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 lægemidlet (randomiseret og behandlet). Der blev udført en undergruppeanalyse af de patienter, som fik et folsyre- og B₁₂-vitamintilskud under hele studieførløbet (fuldt tilskud). Resultaterne af disse effektanalyser er vist i nedenstående tabel:

Effekt af pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alene til patienter med malignt mesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede		Patienter med fuldt tilskud	
	pemetrexed / cisplatin (n=226)	cisplatin (n=222)	pemetrexed / cisplatin (n=168)	cisplatin (n=163)
Median overlevelse (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		<	

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 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 enkeltstofbehandling 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 NSCLC's 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 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 (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).

Effekt af pemetrexed versus docetaxel hos NSCLC – ITT-population

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(n=283)	(n=288)
□ Median (m)	8,3	7,9 (7,0-
□ 95 % CI for median	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 versus gemcitabin plus cisplatin til patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (stadie IIIb eller IV) NSCLC viste, at pemetrexed plus cisplatin (ITT population n=865) mødte dets primære endepunkt og viste tilsvarende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 % CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde, en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1.

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

Progressionsfri overlevelse og størrelsen af det totale respons var ens for de to behandlingsarme: Median progressionsfri overlevelse var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin versus 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 versus 28,2 % (95 % CI = 25,0-31,4) for gemcitabin plus cisplatin. Data for progressionsfri overlevelse data blev delvist bekræftet af en uafhængig undersøgelse (400/1715 patienter blev randomiseret udvalgt til undersøgelsen).

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

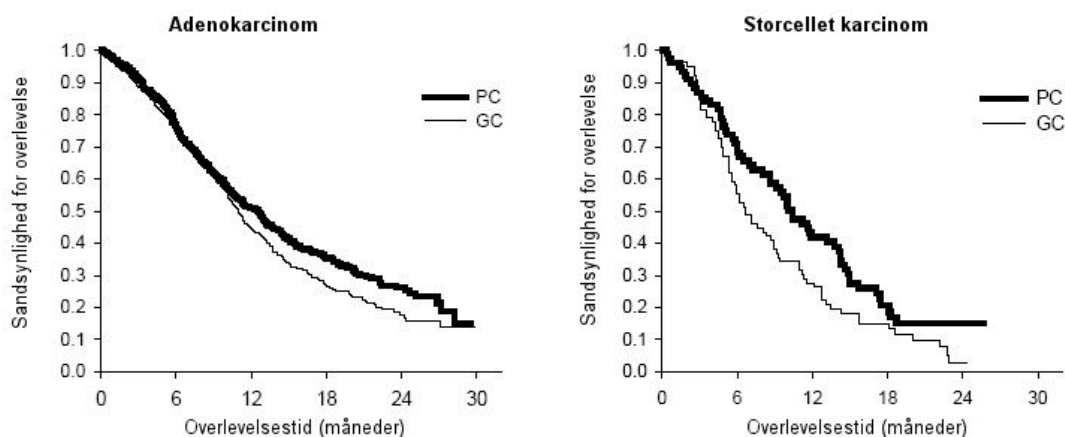
Effekt af pemetrexed + cisplatin versus gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer – ITT-population og histologiske undergrupper

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse (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	a 0,94	0,259
Adenokarcinom (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 marginen for noninferioritet (p <0,001).

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



Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen af pemetrexed 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 4,5 %; p=0,002). Patienterne behøvede ligeledes mindre

erythropoietin/darbopoyetin (10,4 % mod 18,1 %, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; $p = 0,004$) og midler med jern (4,3 % mod 7,0 %; $p = 0,021$).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling

JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) (n=441) med placebo plus BSC (n=222) for patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastatisk (stadie IV) (NSCLC), som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling omfattende pemetrexed blev ikke medtaget. Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde, en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktionsbehandling). Median var 5 serier vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 3,5 serier med placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier, og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

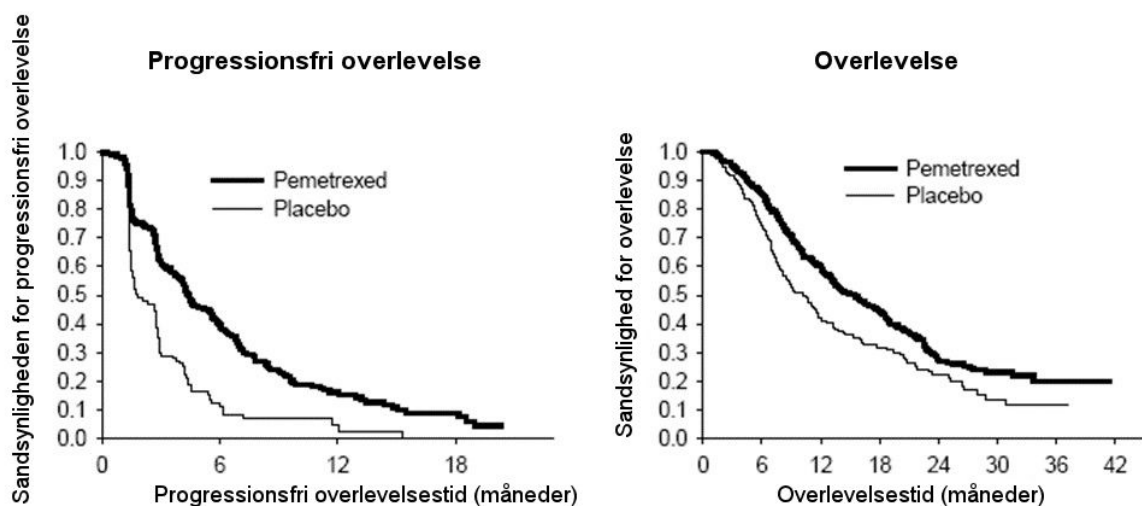
Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse i pemetrexed-armen i forhold til placebodelen (n=581, en uafhængig evalueret population, median på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI= 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorernes vurdering af progressionsfri overlevelse. Median total overlevelse for den totale population (n=663) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, 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 median progressionsfri overlevelse 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,47, 95 % CI= 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Median overlevelse 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 median overlevelse for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,71, 95 % CI= 0,56-0,88; $p = 0,002$.

Resultaterne for progressionsfri overlevelse og total overlevelse for patienter med cancer hovedsageligt bestående af cancer hovedsageligt bestående pladeepitelceller tydede ikke på nogen fordel med pemetrexed frem for 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 overlevelse (overall survival - OS) for pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller



PARAMOUNT

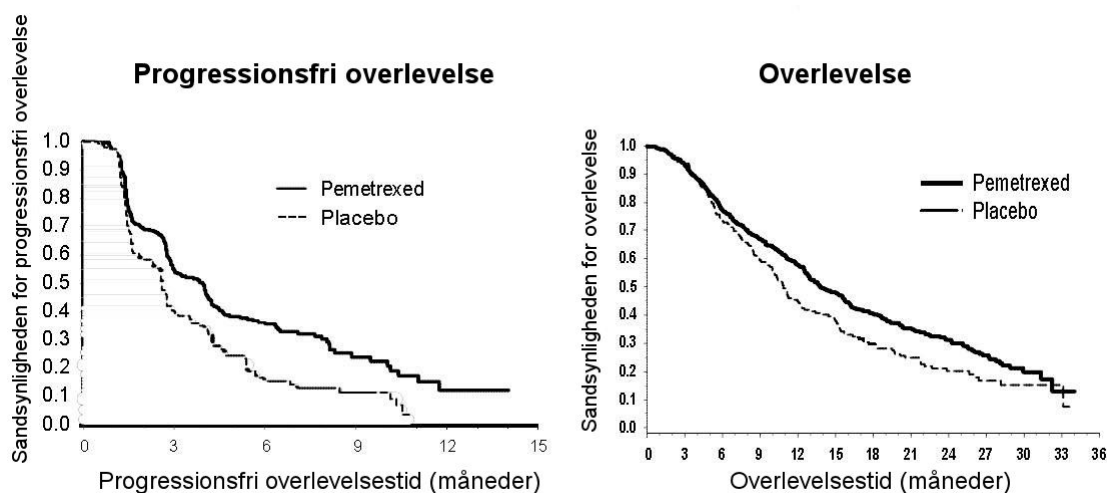
Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastaserende (stadie 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 induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median tiden fra start af induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin 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 vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) \geq 6 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse i pemetrexed-armen over for placeboarmen (n=472, uafhængigt evalueret population; median var 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 progressionsfri overlevelse. Investigatorernes gennemsnitlige vurdering af progressionsfri overlevelse for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI= 0,47-0,74) målt fra start af 1. linje-induktionsbehandling med pemetrexed og cisplatin.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk overlegen 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 placeboarmen. 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 overlevelsesrate for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebobehandling. Målt fra starttidspunktet for 1.

linje-induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin var median overlevelsen 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (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 overlevelse (overall survival - OS) for fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)



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

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

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 % af pemetrexed bindes til plasmaproteiner. Bindingen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion. Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Pemetrexed udskilles primært med urinen, og 70-90 % af den administrerede dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter administration. *In vitro*-studier indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktivt sekretion via OAT3 (organisk aniontransporter). Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min., og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance på 90 ml/min.). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med opløsninger, 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

3 år

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger

Infusionsopløsningen af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C. Den rekonstituerede opløsning skal straks anvendes til infusionsopløsningen. Fra et mikrobielt synspunkt skal infusionsopløsningen anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil højst være 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I med klorbutylgummiprop samt aluminiumlåg med hætte til at vippe af.

Hætteglasset er beskyttet af en muffe i krympeplast. Hver enkelt 50 ml hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (i form af pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.

2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med CIAMBRA. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.
3. Hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchloridinjektionsvæske 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 gul eller gulliggrønuden 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 % natriumchloridinjektionsvæske, uden konserveringsmiddel, og administreres som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med administrationsset og dropposer, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler misfarvning, må opløsningen ikke indgives.
7. Pemetrexedopløsninger 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 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 blæretrekkende. 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-blæretrekkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2 December 2015
Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Sundhedsstyrelsens hjemmeside <http://www.sst.dk>.

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 den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES <PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Efter
rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Mannitol (E 421), saltsyre, natriumhydroxid (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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CIAMBRA 100 mg

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 PAKNINGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

CIAMBRA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
pemetrexed
Intravenøs brug efter rekonstitution of opløsning

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

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

CIAMBRA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Mannitol (E 421), saltsyre, natriumhydroxid (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CIAMBRA 500 mg

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 OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

CIAMBRA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
pemetrexed
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

2. ADMINISTRATION

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CIAMBRA 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
CIAMBRA 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
pemetrexed

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

CIAMBRA er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft.

CIAMBRA anvendes sammen med cisplatin, der er en anden medicin mod kræft, og bruges til behandling af malignt pleuramesoteliom, en kræftform som påvirker lungehinderne. Lægemidlet bruges til patienter, som ikke tidligere har fået kemoterapi.

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

De kan blive ordineret CIAMBRA, hvis De har fremskreden lungekræft, og Deres sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

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

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

Brug ikke CIAMBRA:

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for pemetrexed eller et af de øvrige indholdsstoffer i CIAMBRA (angivet i punkt 6).
- hvis De ammer. I så fald skal De afbryde amningen under behandlingen med CIAMBRA.
- hvis De for nylig er blevet eller snart skal vaccineres mod gul feber.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger CIAMBRA.

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

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

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

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

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

Hvis De har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før De bliver behandlet med CIAMBRA.

Børn og unge

CIAMBRA må ikke gives til børn og unge, fordi der ikke blev udført studier i disse grupper.

Brug af anden medicin sammen med CIAMBRA

Hvis De tager medicin mod smerter eller inflammation (betændelse/hævelse), såsom såkaldte non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), herunder ikke-receptpligtig medicin (som f.eks. ibuprofen), skal De fortælle det til lægen. Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellig varighed af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for Deres infusion af CIAMBRA og/eller status for Deres nyrefunktion skal Deres læge fortælle Dem, hvilke typer medicin De må tage, og hvornår De må tage dem. Hvis De er usikker, skal De spørge lægen eller på apoteket, om noget af den medicin, De tager, er et NSAID-præparat.

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

Graviditet

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

Amning

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

Frugtbarhed

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

under behandlingsforløbet eller tidligere end 3 måneder, efter behandlingen er stoppet, skal De søge vejledning hos Deres læge eller på apoteket. CIAMBRA kan påvirke Deres evne til at få børn. Tal med Deres læge for at få rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

CIAMBRA indeholder natrium

CIAMBRA 100 milligram indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

CIAMBRA 500 milligram 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.

3. Sådan skal De bruge CIAMBRA

Dosis CIAMBRA er 500 mg pr. m² legemsoverflade. Deres højde og vægte måles for at beregne overfladearealet for dit legeme. Deres læge vil bruge dette mål på overfladeareal til at bestemme den rette dosis til Dem. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af Deres blodtal og generelle tilstand. Hospitalsapoteket, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd CIAMBRA-pulveret med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), før det indgives til Dem.

De vil altid få CIAMBRA via drop i en af Deres blodårer. Infusionen varer ca. 10 minutter.

Når CIAMBRA tages sammen med cisplatin:

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

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

De vil normalt få indgivet lægemidlet én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

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

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

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

4. Bivirkninger

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

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

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

Bivirkninger med CIAMBRA kan være:

Meget almindelige bivirkninger (som kan berøre mere end 1 ud af 10)

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 bivirkninger (som kan berøre op til 1 ud af 10)

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

Fordøjelsesbesvær

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 bivirkninger (som kan berøre op til 1 ud af 100)

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, med åndedrætsproblemer
Lyst, 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 bivirkninger (som kan berøre op til 1 ud af 1.000)

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 bivirkninger (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 blærer, der er fyldt med væske
Skrøbelig hud, blærer, skader og ardannelse i huden
Rødmen, smerter og hævelse hovedsageligt i benene
Betændelse i huden 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 estimeres ud fra forhåndenværende data

Diabetessygdom, som hovedsageligt skyldes nyresygdom

Nyresygdom, hvor bestemte celler (tubulære epitelceller) i nyregangene dør

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

Hvis De er bekymret over eventuelle bivirkninger, bør De tale med Deres læge.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Infusionsopløsningen af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C. Den rekonstituerede opløsning skal straks anvendes til infusionsopløsningen. Fra et mikrobielt synspunkt skal infusionsopløsningen anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil højst være 24 timer ved 2-8 °C eller 15-25 °C.

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CIAMBRA indeholder

Aktivt stof: Pemetrexed.

CIAMBRA 100 milligram: Et hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatrium hemipentahydrat).

CIAMBRA 500 milligram: Et hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatrium hemipentahydrat).

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

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroxid (til pH-justering) (se punkt 2, "CIAMBRA indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

CIAMBRA er et pulver til koncentrat til infusionsvæskeopløsning i hætteglas. Det er et hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

Hver pakke CIAMBRA indeholder et hætteglas med gummiprop samt aluminiumlåg med hætte til at vippe af. Hætteglasset er beskyttet af en muffe i krympeplast. Et hætteglas indeholder 100 milligram eller 500 milligram pemetrexed (i form af pemetrexednatrium hemipentahydrat).

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

Fremstiller

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Tyskland

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

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0
BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel: +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK (NI) A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til 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 CIAMBRA. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt med pemetrexed til at levere den angivne mængde.
3. CIAMBRA 100 mg:
Hvert hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

CIAMBRA 500 mg:
Hvert hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchloridinjektionsvæske 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 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.**
4. Den passende mængde rekonstituerede pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 0,9 %-natriumchloridinjektionsvæske, uden konserveringsmiddel, og administreres som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med administrationssæt og dropper, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er inkompatibel med opløsningsvæsker, der indeholder calcium, herunder lakteret Ringer's opløsning og Ringer's opløsning.
6. Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke administreres.
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 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 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 blæretækkende. 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. Eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis som med andre ikke-blæretækkende stoffer.