

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med pulver inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat)

Etter tilberedning (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder tilnærmet 11 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til nesten-hvitt lyofilisert pulver.

Den tilberedte løsningen har pH 6,6–7,8.

Den tilberedte løsningen har osmolalitet 230–270 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av kjemoterapi naive pasienter med ikke-resecerbar malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke-småcellet lungekreft

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin er indisert som førstelinjebehandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi (se pkt. 5.1).

CIAMBRA er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi hos pasienter med sykdom som ikke har vist progresjon umiddelbart etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

CIAMBRA er indisert som monoterapi til annenlinje behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

CIAMBRA skal bare gis under veiledning av en lege som har erfaring med kjemoterapi mot kreft.

Dosering

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med CIAMBRA er 500 mg/m² kroppsoverflate (BSA), gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur. Den anbefalte dosen med cisplatin er 75 mg/m² kroppsoverflate infundert i løpet av to timer omtrent 30 minutter etter at pemetreksedinfusjonen er

avsluttet på dag 1 i hver 21-dagers kur. Pasienter skal gis adekvat antiemetisk behandling og passende hydrering før og/eller etter cisplatinbehandling (se også Preparatomtalen for cisplatin for nøyaktig doseringsanvisning).

CIAMBRA som monoterapi

Til pasienter som behandles for ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi er den anbefalte dose med CIAMBRA 500 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

Premedisinering

For å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av hudreaksjoner bør et kortikosteroid gis dagen før, samme dagen, samt dagen etter pemetreksedadministrasjon. Kortikosteroidet bør være ekvivalent med 4 mg deksametason gitt oralt to ganger daglig (se pkt. 4.4).

For å redusere toksisitet må pasienter som behandles med pemetreksed også gis vitamintilskudd (se pkt. 4.4). Pasienten må få oral folsyre eller et multivitamin som inneholder folsyre (350 til 1000 mikrogram) daglig. Minst fem doser med folsyre skal tas i løpet av de syv dagene forut for den første dosen med pemetreksed, og doseringen skal fortsette gjennom hele behandlingsskuren og i 21 dager etter siste dose pemetreksed. Pasientene skal også gis en intramuskulær injeksjon vitamin B₁₂ (1000 mikrogram) i løpet av den uken som går forut for første pemetrekseddose, samt en for hver tredje kur deretter. Etterfølgende vitamin B₁₂ injeksjoner kan gis på samme dag som pemetreksed.

Overvåking

Pasienter som får pemetreksed bør overvåkes før hver dose ved hjelp av full blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodlegemer (WCC) og blodplater. Før hver omgang kjemoterapi skal det tas prøver for blodkjemi for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny omgang med kjemoterapi skal pasientene ha følgende: absolutt antall nøytrofile (ANC) bør være ≥ 1500 celler/mm³ og blodplater bør være $\geq 100\ 000$ celler/mm³. Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

Totalt bilirubin bør være $\leq 1,5$ ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase (AP), aspartat aminotransferase (ASAT eller SGOT) og alanin aminotransferase (ALAT eller SGPT) bør være ≤ 3 ganger øvre grenseverdi for det normale. AP, ASAT og ALAT ≤ 5 ganger øvre normalgrense er akseptabelt hvis leveren er tumorinvolvert.

Dosejusteringer

Dosejusteringer ved inngangen til en påfølgende syklus bør være basert på nadir hematologiske tall eller maksimal ikke-hematologisk toksisitet fra foregående behandlingssyklus. Behandlingen kan utsettes for at pasienten skal få tilstrekkelig tid til å komme seg. Etter å ha kommet seg bør pasientene behandles på nytt i henhold til retningslinjene i Tabell 1, 2 og 3, som gjelder for CIAMBRA brukt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin.

Tabell 1 - Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – hematologisk toksisitet	
Nadir ANC $< 500/\text{mm}^3$ og nadir blodplattetall $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\ 000/\text{mm}^3$ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\ 000/\text{mm}^3$ med blødning ^a , uansett nadir ANC	50 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)

^a Disse kriterier oppfyller betingelsene fra National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) for definisjon av \geq CTC grad 2 blødning.

Hvis pasienten utvikler ikke-hematologisk toksisitet \geq Grad 3 (unntatt nevrotoksisitet), bør CIAMBRA holdes tilbake inntil det har gått over eller det er på samme nivå som før pasienten startet behandlingen. Behandling bør startes opp igjen i henhold til retningslinjene i Tabell 2.

Tabell 2 - Dosejusterings tabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – ikke-hematologisk toksisitet^{a,b}		
	CIAMBRA (mg/m²)	cisplatin (mg/m²)
Enhver toksisitet av Grad 3 eller 4 unntatt mukositt	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Enhver diaré som trenger sykehusinnleggelse (uansett grad) eller Grad 3 eller 4 diaré	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Mukositt av Grad 3 eller 4	50 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose

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

^bUnntatt nevrotoxisitet

Dersom nevrotoxisitet foreligger vil dosejusteringsanbefalinger for CIAMBRA og cisplatin oppgis i Tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoxisitet av Grad 3 eller Grad 4 foreligger.

Tabell 3 Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – nevrotoxisitet		
CTC^a Grad	CIAMBRA (mg/m²)	Cisplatin (mg/m²)
0–1	100 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose
2	100 % av forutgående dose	50 % av forutgående dose

^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) – vanlige toksisitetskriterier

Behandling med CIAMBRA bør avsluttes hvis en pasient utsettes for hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet av Grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoxisitet av Grad 3 eller 4.

Spesielle populasjoner

Eldre

I kliniske studier er det ikke indikasjon for at pasienter som er 65 år eller eldre har høyere risiko for bivirkninger enn pasienter under 65 år. Det er ikke påkrevet med andre dosejusteringer enn de som anbefales for alle pasienter.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke CIAMBRA i den pediatrike populasjonen for malignt pleuralt mesoteliom og ikke-småcellet lungekreft.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (Standard Cockcroft og Gault formel eller Glomerulær Filtrasjonshastighet, målt ved Tc99m-DPTA serum clearance-metoden)

Pemetreksed elimineres hovedsakelig uendret ved utskillelse gjennom nyrene. I kliniske studier var det ikke behov for dosejusteringer hos pasienter med kreatininclearance ≥ 45 ml/min, andre enn slike som anbefales for alle pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av pemetreksed hos pasienter med en kreatininclearance lavere enn 45 ml/min, derfor anbefales ikke pemetreksed hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke påvist sammenheng mellom ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total bilirubin, og farmakokinetikken til pemetreksed. Pasienter med nedsatt leverfunksjon slik som bilirubin $> 1,5$ ganger øvre grense for normalverdien og/eller aminotransferase $> 3,0$ ganger øvre grense for normalverdien (i fravær av levermetastaser) eller $> 5,0$ ganger øvre grense for normalverdiene (med levermetastaser) har imidlertid ikke vært spesifikt undersøkt.

Administrasjonsmåte

CIAMBRA er til intravenøs bruk. CIAMBRA skal administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

For forsiktighetsregler vedrørende håndtering eller administrering av CIAMBRA, se pkt. 6.6.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pemetreksed kan undertrykke benmargsfunksjonen uttrykt ved nøytropeni, trombocytopeni og anemi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Benmargssuppresjon er vanligvis den dosebegrensende toksisiteten. Pasientene bør overvåkes for myelosuppresjon under behandlingen og pemetreksed bør ikke gis til pasienter før ANC er ≥ 1500 celler/mm³ og blodplatetallet er $\geq 100\ 000$ celler/mm³. Dosereduksjon i etterfølgende kurer baseres på laveste ANC, blodplatetall og maksimal ikke-hematologisk toksisitet i forutgående behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Lavere toksisitet og en reduksjon av hematologisk og ikke-hematologisk Grad 3 og 4 toksisitet, slik som nøytropeni, febril nøytropeni og infeksjon med nøytropeni av Grad 3/4 ble påvist når det ble gitt forbehandling med folsyre og vitamin B₁₂. Derfor skal alle pasienter som behandles med pemetreksed instrueres om å ta folsyre og vitamin B₁₂ som profylakse for å redusere behandlingsrelatert toksisitet (se pkt. 4.2).

Hudreaksjoner er rapportert hos pasienter som ikke har fått forbehandling med et kortikosteroid. Forbehandling med deksametason (eller tilsvarende) kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av hudreaksjoner (se pkt. 4.2).

Et utilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance lavere enn 45 ml/min har vært undersøkt, derfor anbefales det ikke å bruke pemetreksed til slike pasienter (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre (> 1,3 gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemetreksedbehandling (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksedbehandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksed-administreringen (se pkt. 4.5).

Det er rapportert om alvorlige nyreproblemer, inkludert akutt nyresvikt, med pemetreksed alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler. Mange av pasientene der dette oppstod hadde underliggende risikofaktorer for utvikling av nyreproblemer, inkludert dehydrering eller allerede eksisterende hypertensjon eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose ble også rapportert etter markedsføring, der pemetreksed ble brukt alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler. De fleste av pasientene ble bedre etter seponering av pemetreksed. Pasienter bør kontrolleres regelmessig for akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f.eks. hypernatremi).

Betydningen av pleuravæske, slik som pleuraeffusjon eller ascites, ved pemetreksedbehandling er ikke fullstendig kjent. En fase 2 studie på pemetreksed i 31 pasienter med solide tumorer med stabil

pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert pemtreksed-plasmakonsentrasjon eller clearance sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæsken. Derfor bør tapping av pleuravæsken før pemtreksedbehandling vurderes, men er ikke nødvendig.

Det har vært observert alvorlig dehydrering på grunn av pemtrekseds gastrointestinale bivirkninger når det gis sammen med cisplatin. Derfor bør pasientene få adekvat kvalmestillende behandling og passende hydrering før og/eller etter at behandling gis.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, deriblant myokardinfarkt og cerebrovaskulære hendelser er mindre vanlig rapportert under kliniske studier med pemtreksed, vanligvis når det har vært gitt i kombinasjon med annet cytotoxisk middel. De fleste pasientene hvor slike hendelser er rapportert hadde kardiovaskulære risikofaktorer fra før (se pkt. 4.8).

Det er vanlig at kreftpasienter er immunsupprimerte. Derfor anbefales det ikke å bruke levende, svekkede vaksiner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemtreksed kan gi genetisk skadelige effekter. Kjønnsmodne menn frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 6 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemtreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under pemtreksedbehandling (se pkt. 4.6).

Tilfeller av strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som er strålebehandlet før, under eller etter pemtreksedbehandling. Det bør utvises særlig forsiktighet hos disse pasientene ved bruk av andre strålesensitiserende midler.

Tilfeller av oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) har blitt rapportert hos pasienter som fikk strålebehandling uker eller år tidligere.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pemtreksed elimineres hovedsakelig uendret via nyrene ved tubulær sekresjon og i mindre grad ved glomerulær filtrasjon. Samtidig administrasjon av nyretoksiske legemidler (for eksempel aminoglykosider, sløfediuretika, platinaforbindelser, syklosporin) kan forårsake nedsatt clearance av pemtreksed. Denne kombinasjonen bør brukes med varsomhet. Kreatininclearance bør om nødvendig overvåkes nøye.

Samtidig administrasjon av substanser som også utskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin) kan forårsake nedsatt pemtreksedclearance. Det bør utvises varsomhet når slike legemidler brukes i kombinasjon med pemtreksed. Om nødvendig bør kreatininclearance overvåkes nøye.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 80 ml/min), kan høye doser av NSAIDs (som ibuprofen 1600 mg/dag) og høydose acetylsalisylsyre ($\geq 1,3$ g/dag) redusere pemtreksedelimering og som en konsekvens, øke faren for bivirkninger. Det anbefales derfor forsiktighet når høye doser NSAIDs eller høye doser acetylsalisylsyre gis samtidig med pemtreksed til pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min) bør det unngås å gi samtidig behandling med pemtreksed og NSAIDs (for eksempel ibuprofen) eller høye doser acetylsalisylsyre i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemtreksed behandlingen (se pkt. 4.4).

I fravær av data vedrørende mulig interaksjon med NSAIDs med lengre halveringstider, som piroksikam eller rofekoksib, bør samtidig administrasjon med pemetreksed til pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon seponeres i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter at pemetreksed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følges nøye mht. toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Resultater fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at pemetreksed ikke kan antas å forårsake klinisk signifikant hemming av metabolsk clearance av legemidler som metaboliseres ved CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

Antikoagulasjonsbehandling forekommer ofte på grunn av den økte risiko for trombose hos pasienter med kreft. Den høye intraindividuelle variabiliteten for koagulasjonsstatus i løpet av sykdommen og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulantika og kjemoterapi mot kreft, krever at International Normalised Ratio (INR) overvåkes oftere dersom det besluttes å gi pasienten antikoagulasjonsbehandling.

Samtidig bruk er kontraindisert: Vaksine mot gul feber: fare for dødelig generell vaksiniasykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke: Levende hemmede vaksiner (unntatt gulfeber hvor samtidig bruk er kontraindisert): Fare for systemisk, muligens dødelig, sykdom. Risikoen øker hos personer som allerede er immunosupprimert av den underliggende sykdommen. Bruk deaktivert vaksine dersom slik finnes (poliomyelitt) (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner:

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed. Pemetreksed kan ha genetisk skadelige effekter. Kjønnsmodne menn bør frarådes å få barn i løpet av behandlingen og i opp til 6 måneder etterpå. Prevensjon eller avholdenhet anbefales.

Graviditet:

Det finnes ingen data på bruk av pemetreksed hos gravide kvinner. Pemetreksed mistenkes imidlertid, som andre antimetabolitter, å forårsake alvorlige fosterskader dersom det gis under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Pemetreksed bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er åpenbart påkrevet, etter nøye vurdering av morens behov og risikoen for fosteret (se pkt. 4.4).

Amming:

Det er ikke kjent om pemetreksed utskilles i morsmelk hos mennesker. Bivirkninger hos spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming må avsluttes under behandlingen med pemetreksed (se pkt. 4.3).

Fertilitet:

På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn rådes til å oppsøke veiledning om oppbevaring av sæd før behandling starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pemetreksed har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Man kan oppleve fatigue (tretthet) etter å ha fått administrert pemetreksed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene relatert til pemetreksed enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt,

mucositis og stomatitt. Andre uønskede hendelser inkluderer nyretoksitet, økning i aminotransferaser, alopeci, fatigue (utmattelse), dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Hendelser som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabell 4 viser bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng med pemtreksed brukt enten som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin i de pivotale registreringsstudiene (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og fra perioden etter markedsføring.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser. Følgende termer er benyttet for klassifisering av frekvens:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4. Frekvens for bivirkninger av alle grader uavhengig av årsakssammenheng i de pivotale registreringsstudiene JMEI (pemtreksed vs. docetaxel), JMDB (pemtreksed og cisplatin vs. GEMZAR og cisplatin), JMCH (pemtreksed pluss cisplatin vs. cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (pemtreksed pluss beste støttebehandling vs. placebo pluss beste støttebehandling) og etter markedsføring.

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon ^a Faryngitt	Sepsis ^b			Dermohypodermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøytropeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaksforandring Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Keratokon-				

		junktivitt sicca Øyelokksødem Overflate- sykdom på øyet				
Hjerte- sykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokardinfarkt Koronar arteriesykdom Supra- ventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastro- intestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin amino- transferase Forhøyet aspartat amino- transferase		Hepatitt		
Hud- og underhudssykdo- mmer	Utslett Hud- eksfoliasjon	Hyper- pigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitt Ervervet epidermo- lysis bullosa Erytema- tøst ødem ^f Pseudo- cellulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatinin- clearance	Nyresvikt Redusert glomerulær				Nefrogen diabetes insipidus

	Økt blod-kreatinin ^e	filtrasjonshastighet				Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyl-transferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert øsofagitt Stråleindusert pneumonitt	Recall fenomen		

^a med eller uten nøytropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiteter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).*

4.9 Overdosering

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polynevropati og utslett. Forventede komplikasjoner etter overdosering omfatter benmargssuppresjon som gir seg utslag i nøytropeni, trombocytopeni og anemi. I tillegg kan infeksjon med eller uten feber, diaré og/eller mukositt forekomme. Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes med blodverdier, og bør få adekvat støttebehandling etter behov. Det bør vurderes bruk av kalsiumfolinat/folinsyre ved behandling av overdosering med pemtreksed.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, folsyreanaloger, ATC-kode: L01B A04

CIAMBRA (pemtreksed) er et anticancer antifolatmiddel med multiple mål, som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjonen.

In vitro-studier har vist at pemtreksed opptrer som et multimålsøkende antifolat ved å hemme tymidylat syntase (TS), dihydrofolat reduktase (DHFR) og glycinamid ribonukleotid formyltransferase (GARFT), som er de avgjørende folatavhengige enzymene ved *de novo* biosyntese av tymidin- og purinnukleotider. Pemtreksed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer transportsystemet og ved membranfolatbindingsprotein transportsystemet. Når den først er i cellen vil pemtreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzymer

folylpolyglutamat syntetase. Polyglutamatformene bevares i cellene og er enda sterkere hemmere av TS og GARFT. Polyglutamatasjon er en tids- og konsentrasjonsavhengig prosess som forekommer i tumorceller og, i mindre grad, i normalt vev. Polyglutamerte metabolitter har økt intracellulær halveringstid som gir forlenget virkning av virkestoffet i ondartede celler.

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, en multisenter, randomisert, enkeltblind fase 3 studie av pemetreksed + cisplatin sammenlignet med cisplatin i kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom, har vist at pasienter som behandles med pemetreksed + cisplatin hadde en klinisk meningsfylt 2,8 måneders median overlevelse ut over overlevelsen til pasientene som fikk cisplatin alene.

Under studien ble lavdose folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd lagt inn i pasientenes behandling for å redusere toksisiteten. Den primære analysen i denne studien ble gjort på populasjonen som omfattet alle pasienter randomisert til en behandlingsarm hvor de fikk legemidlet (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B₁₂- tilskudd gjennom hele studiens behandlingstid (fullt tilskudd). Resultatet av disse analysene på effekten er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Effekt av pemetreksed + cisplatin versus cisplatin ved malignt pleuralt mesoteliom

Effektparameter	Randomiserte og behandlede pasienter		Pasienter med fullt tilskudd	
	pemetreksed /cisplatin (N=226)	cisplatin (N=222)	pemetreksed/cisplatin (N=168)	cisplatin (N=163)
Median totaloverlevelse (måneder) (95 % KI)	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-verdi*	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	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-verdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	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-verdi*	0,001		0,001	
Total respons-rate** (95 % KI)	41,3 % (34,8–48,1)	16,7 % (12,0–22,2)	45,5 % (37,8–53,4)	19,6 % (13,8–26,6)
Fisher's eksakte p-verdi*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: KI = konfidensintervall

* p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

** I pemetreksed /cisplatin-armen, randomiserte og behandlede (N=225) og med fullt tilskudd (N=167)

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerter og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed /cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til Lung Cancer Symptom Scale. Det ble også påvist statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Atskillelse av behandlingsarmene ble observert som forbedring i lungefunksjon i pemetreksed /cisplatinarmen, og forverring over tid av lungefunksjonen i kontrollarmen.

Det er begrensede data fra pasienter med malignt pleuralt mesoteliom som er behandlet kun med pemtreksed. Pemtreksed ble undersøkt som monoterapi ved en dosering på 500 mg/ m² i 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andrelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemtreksed sammenlignet med docetaxel i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter som er behandlet med pemtreksed («intent to treat»-populasjon (ITT) n=283) og 7,9 måneder hos pasienter behandlet med docetaxel (ITT n=288). Forutgående kjemoterapi inkluderte ikke pemtreksed. En analyse av NSCLC-histologiens betydning for behandlingseffekten på total overlevelse, var til fordel for pemtreksed vs docetaxel hos pasienter med annen enn predominant plateepitelhistologi (n=399, 9,3 vs. 8,0 måneder, justert HR = 0,78; 95 % KI = 0,61-1,00, p=0,047) og var til fordel for docetaxel blant pasienter med plateepitelhistologi (n=172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR = 1,56; 95 % KI = 1,08-2,26, p=0,018). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemtreksed innen de histologiske undergruppene.

Begrensede kliniske data fra en separat randomisert, fase 3, kontrollert studie antyder at effektdata (total overlevelse, progresjonsfri overlevelse) for pemtreksed er tilnærmet like for pasienter tidligere behandlet med docetaxel (n=41) og pasienter som tidligere ikke er blitt behandlet med docetaxel (n=540).

Effekt av pemtreksed versus docetaxel i NSCLC – ITT populasjon

	Pemtreksed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(n=283)	(n=288)
□ Median (m)	8,3	7,9
□ 95 % KI for median	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
□ HR	0,99	
□ 95 % KI for HR	(0,82–1,20)	
□ Non-inferiority p-verdi (HR)	0,226	
Progresjonsfri overlevelse (måneder)	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,9	2,9
□ HR (95 % KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,3	2,1
□ HR (95 % KI)	0,84 (0,71–0,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(n=264)	(n=274)
□ Responsrate (%) (95 % KI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
□ Stabil sykdom (%)	45,8	46,4

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = behandlingshensikt (intent to treat) ; n= total populasjonsstørrelse

NSCLC, førstelinjebehandling:

En multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie med pemtreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIb eller IV) NSCLC, viste at pemtreksed pluss cisplatin (ITT-populasjon, n=862) nådde primært endepunkt og viste tilsvarende klinisk effekt som gemcitabin pluss cisplatin (ITT, n=863) på total overlevelse (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI = 0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG funksjonsstatus status på 0 eller 1.

Den primære effektanalysen var basert på ITT populasjonen. Sensitivitetsanalyser av sentrale effektendepunkter ble også vurdert hos den protokollkvalifiserte (PQ) populasjonen. Effektanalysene av PQ-populasjonen samsvarer med analysene av ITT-populasjonen og understøtter non-inferiority resultat for AC vs. GC.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate var lik mellom behandlingsarmene: median PFS var 4,8 måneder for pemtreksed pluss cisplatin mot 5,1 måneder for gemcitabin pluss cisplatin (justert hazard ratio 1,04; 95 % KI = 0,94-1,15), og total responsrate var 30,6 % (95 % KI = 27,3-33,9) for pemtreksed pluss cisplatin mot 28,2 % (95 % KI = 25,0-31,4) for gemcitabin pluss cisplatin. PFS data ble delvis bekreftet ved uavhengig gjennomgang (400/1725 pasienter ble vilkårlig valgt for en gjennomgang).

Analysen av NSCLC-histologiens betydning for total overlevelse, viste kliniske relevante forskjeller i overlevelse med hensyn på histologien, se tabellen nedenfor.

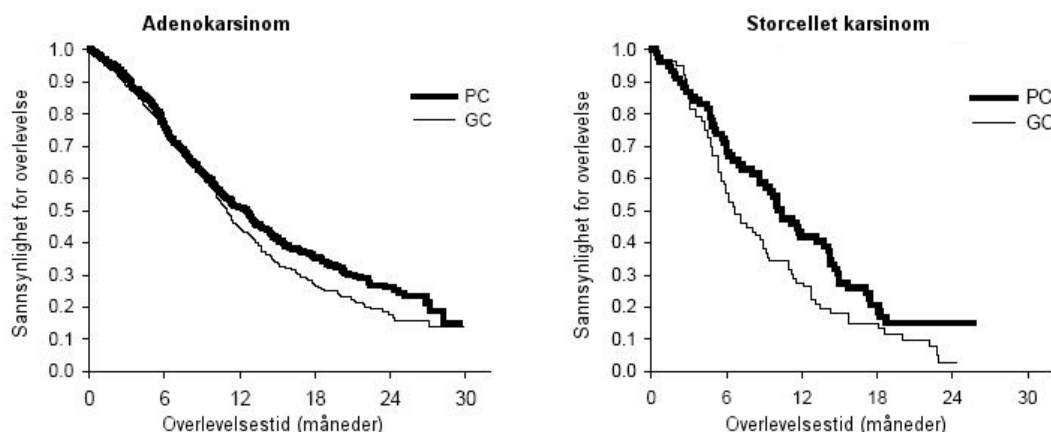
Effekt av pemtreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)				Justert hazard-ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	Pemtreksed+cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT-populasjon (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	a 0,94	0,259
Adenokarsinom (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
Storcellet karsinom (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
Annet (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
Plateepitel-karsinom (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: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N= total populasjonsstørrelse.

^a Statistisk signifikans for non-inferiority, med hele konfidensintervallet for HR godt under non-inferiority marginen på 1,17645 ($p < 0,001$).

Kaplan Meier diagrammer av total overlevelse etter histologi



Ingen klinisk relevante forskjeller ble observert for sikkerhetsprofilen for pemtreksed pluss cisplatin innen de histologiske undergruppene.

Pasienter behandlet med pemtreksed og cisplatin hadde behov for færre transfusjoner (16,4 % vs. 28,9 %, $p < 0,001$), transfusjoner av røde blodceller (16,1 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$) og blodplattetransfusjoner (1,8 % vs. 4,5 %, $p = 0,002$). Pasientene hadde også mindre behov for

erythropoietin/darbopoyetin (10,4 % vs 18,1 %, $p < 0,001$, G-CSF/GM-CSF (3,1 % vs. 6,1 %, $p=0,004$), og jernpreparater (4,3 % vs. 7,0 %, $p=0,021$).

NSCLC, vedlikeholdsbehandling:

JMEN

En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3-studie (JMEN) sammenlignet effekten og sikkerheten av vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss beste støttebehandling (BSC) (n=441) med placebo pluss BSC (n=222) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaksel eller docetaksel. Førstelinjedublett med pemetreksed var ikke inkludert. Alle pasientene som var inkludert i denne studien hadde en ECOG-performance status på 0 eller 1. Pasientene fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunktet for randomisering etter fullført førstelinje(induksjons)behandling. Pasientene fikk median 5 sykluser med vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 3,5 sykluser med placebo. Totalt 213 pasienter (48,3 %) fullførte ≥ 6 sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte ≥ 10 behandlingssykluser med pemetreksed.

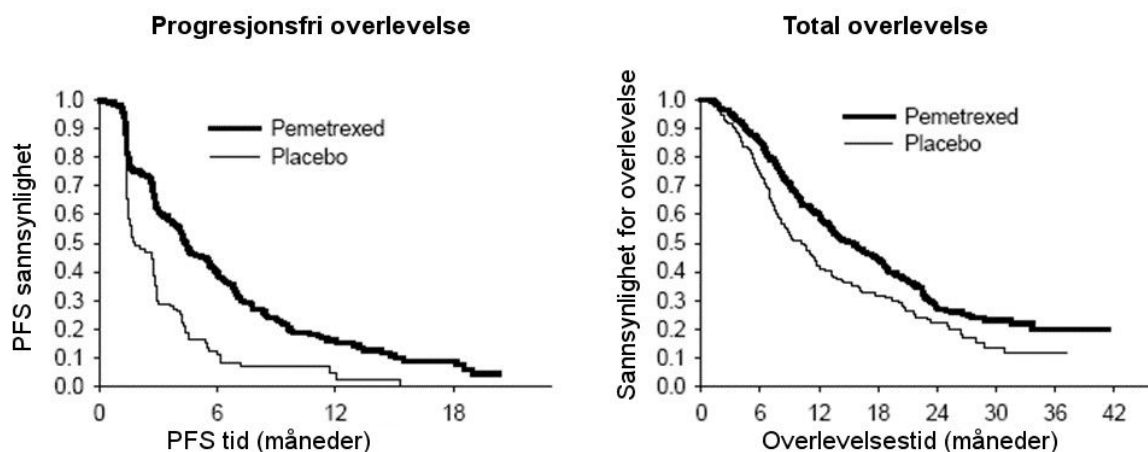
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n=581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. Median OS for totalpopulasjonen (n=663) var 13,4 måneder for pemetreksed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,79 (95 % KI = 0,65-0,95, $p=0,01192$).

I overensstemmelse med andre pemetreksed-studier ble en forskjell i effekt i følge NSCLC-histologi sett i JMEN. For pasienter med NSCLC annet enn plateepitelhistologi (n=430, uavhengig vurdert populasjon) var median PFS 4,4 måneder for pemetreksed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,47 (95 % KI = 0,37-0,60, $p=0,00001$). Median OS for pasienter med NSCLC annet enn plateepitelhistologi (n=481) var 15,5 måneder for pemetreksed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,70 (95 % KI = 0,56-0,88, $p=0,002$). Inkludert induksjonsfasen var median OS for pasienter med NSCLC annet enn plateepitelhistologi 18,6 måneder for pemetreksed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,71 (95 % KI = 0,56-0,88, $p=0,002$).

Hos pasienter med plateepitelhistologi tydet ikke resultatene for PFS og OS på noen fordel for pemetreksed fremfor placebo.

Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innenfor de histologiske undergruppene.

JMEN Kaplan Meier-diagrammer av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse for pemetreksed versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi:



PARAMOUNT

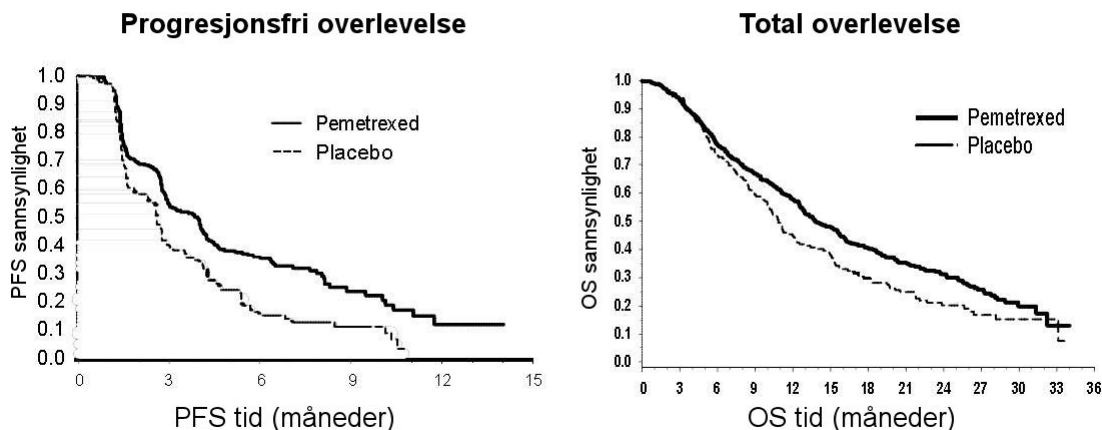
En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n=359) med placebo pluss BSC (n=180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett-terapi med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling skulle ha en ECOG-performance status på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsterapi til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placeboarmen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjon) behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n=472, uavhengig vurdert populasjon, median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64, 95 % KI = 0,51-0,81, p=0,0002). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. For randomiserte pasienter, målt fra start av pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median utprøvervurdert PFS 6,9 måneder for pemetreksed-armen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,59 95 % KI = 0,47-0,74).

Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk superior i forhold til placebo for total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p=0,0195). Ved tidspunktet for denne siste overlevelsesanalysen var 28,7 % av pasientene i live eller kunne ikke følges opp i pemetreksed-armen versus 21,7 % i placeboarmen. Relativ behandlingseffekt av pemetreksed var konsistent internt på tvers av subgruppene (inkludert sykdomsstadie, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende ble observert i ikke-justerte total overlevelse- og progresjonsfriooverlevelsesanalyser. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunkt for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,78, 95 % KI = 0,64- 0,96).

Andelen av pasienter som mottok behandling etter studien var 64,3 % for pemetreksed og 71,7 % for placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-diagram av progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS), for fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (målt fra randomisering):



Sikkerhetsprofilen til pemetreksed ved vedlikeholdsbehandling var like for de to studiene JMEN og PARAMOUNT.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet med pemetreksed i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pemetrekseds farmakokinetiske egenskaper etter administrasjon som monoterapi er vurdert i 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro* studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbar påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. Studier gjort *in vitro* indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk anion transportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer i pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance på 90 ml/min) Intra-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed påvirkes ikke av cisplatin som administreres samtidig. Oral folsyre og intramuskulære vitamin B₁₂-tilskudd påvirker ikke farmakokinetikken tilfor pemetreksed.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pemetreksed-administrasjon til drektige mus ga nedsatt fosteroverlevelse, nedsatt fostervekt, ufullstendig bendannelse i enkelte skjelettstrukturer og ganespalte.

Pemetreksed-administrasjon til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en studie med beaglehunder over 9 måneder med intravenøs bolusinjeksjon, ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av spermieproduserende epitel). Dette antyder at pemetreksed kan svekke fruktbarheten hos menn. Hunnens befruktningdyktighet har ikke vært undersøkt.

Pemetreksed var ikke mutagen verken i *in vitro* kromosomavvikstester i ovarieceller fra kinesisk hamster, eller i Ames-test. Pemetreksed er vist å være klastogen i *in vivo* mikronukleus test i mus.

Det har ikke vært gjennomført studier for å påvise karsinogent potensiale for pemetreksed.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol (E421)
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksyd (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år

Tilberedte- og infusjonsklare løsninger

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for pemetreksedoppløsning og tilberedt infusjonsvæske er påvist til 24 timer ved 2–8°C eller 15–25°C. Den tilberedte løsningen bør brukes umiddelbart til å lage den infusjonsklare løsningen. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstider og lagringsforhold før bruk. Lagringstid skal ikke være over 24 timer ved 2–8°C eller 15–25°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (glass type I) med propp av klorbutylgummi og aluminiumshette med «flip-off»-lokk. Hetteglasset er vakuumsforseglet (dekket av en plasthylse). Hvert 10 ml glass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med CIAMBRA som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortynning er nødvendig.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlidelige med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer.
6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler eller misfarging.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon

På samme måte som for andre potensielt toksiske midler mot kreft, må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av pemetreksedoppløsning for infusjonsvæske. Det anbefales å benytte hansker. Dersom pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med hud skal huden straks vaskes grundig med såpe og vann. Hvis pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med slimhinner skal det skylles grundig med vann. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved pemetreksed ekstravasasjon. Få tilfeller av pemetreksed ekstravasasjon er rapportert, og ble heller ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre for andre ikke-vesikante midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/15/1055/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. desember 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass pulver inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat)

Etter tilberedning (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder tilnærmet 54 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til nesten-hvitt lyofilisert pulver.

Den tilberedte løsningen har pH 6,6–7,8.

Den tilberedte løsningen har osmolalitet 230–270 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av kjemoterapi naive pasienter med ikke-resecerbar malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke-småcellet lunge kreft

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin er indisert som førstelinjebehandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lunge kreft annet enn predominant plateepitelhistologi (se pkt. 5.1).

CIAMBRA er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lunge kreft annet enn predominant plateepitelhistologi hos pasienter med sykdom som ikke har vist progresjon umiddelbart etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

CIAMBRA er indisert som monoterapi til annenlinje behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

CIAMBRA skal bare gis under veiledning av en lege som har erfaring med kjemoterapi mot kreft.

Dosering

CIAMBRA i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med CIAMBRA er 500 mg/m² kroppsoverflate (BSA), gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur. Den anbefalte dosen med cisplatin er 75 mg/m² kroppsoverflate infundert i løpet av to timer omtrent 30 minutter etter at pemetreksedinfusjonen er avsluttet på dag 1 i hver 21-dagers kur. Pasienter skal gis adekvat antiemetisk behandling og passende

hydrering før og/eller etter cisplatinbehandling (se også Preparatomtalen for cisplatin for nøyaktig doseringsanvisning).

CIAMBRA som monoterapi

Til pasienter som behandles for ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi er den anbefalte dose med CIAMBRA 500 mg/m² kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

Premedisinering

For å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av hudreaksjoner bør et kortikosteroid gis dagen før, samme dagen, samt dagen etter pemetreksedadministrasjon. Kortikosteroidet bør være ekvivalent med 4 mg deksametason gitt oralt to ganger daglig (se pkt. 4.4).

For å redusere toksisitet må pasienter som behandles med pemetreksed også gis vitamintilskudd (se pkt. 4.4). Pasienten må få oral folsyre eller et multivitamin som inneholder folsyre (350 til 1000 mikrogram) daglig. Minst fem doser med folsyre skal tas i løpet av de syv dagene forut for den første dosen med pemetreksed, og doseringen skal fortsette gjennom hele behandlingsskuren og i 21 dager etter siste dose pemetreksed. Pasientene skal også gis en intramuskulær injeksjon vitamin B₁₂ (1000 mikrogram) i løpet av den uken som går forut for første pemetrekseddose, samt en for hver tredje kur deretter. Etterfølgende vitamin B₁₂ injeksjoner kan gis på samme dag som pemetreksed.

Overvåking

Pasienter som får pemetreksed bør overvåkes før hver dose ved hjelp av full blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodlegemer (WCC) og blodplater. Før hver omgang kjemoterapi skal det tas prøver for blodkjemi for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny omgang med kjemoterapi skal pasientene ha følgende: absolutt antall nøytrofile (ANC) bør være ≥ 1500 celler/mm³ og blodplater bør være $\geq 100\ 000$ celler/mm³. Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

Totalt bilirubin bør være $\leq 1,5$ ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase (AP), aspartat aminotransferase (ASAT eller SGOT) og alanin aminotransferase (ALAT eller SGPT) bør være ≤ 3 ganger øvre grenseverdi for det normale. AP, ASAT og ALAT ≤ 5 ganger øvre normalgrense er akseptabelt hvis leveren er tumorinvolvert.

Dosejusteringer

Dosejusteringer ved inngangen til en påfølgende syklus bør være basert på nadir hematologiske tall eller maksimal ikke-hematologisk toksisitet fra foregående behandlingssyklus. Behandlingen kan utsettes for at pasienten skal få tilstrekkelig tid til å komme seg. Etter å ha kommet seg bør pasientene behandles på nytt i henhold til retningslinjene i Tabell 1, 2 og 3, som gjelder for CIAMBRA brukt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin.

Tabell 1 - Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – hematologisk toksisitet	
Nadir ANC $< 500/\text{mm}^3$ og nadir blodplattetall $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\ 000/\text{mm}^3$ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\ 000/\text{mm}^3$ og blødning ^a , uansett nadir ANC	50 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)

^a Disse kriterier oppfyller betingelsene fra National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) for definisjon av \geq CTC grad 2 blødning.

Hvis pasienten utvikler ikke-hematologisk toksisitet \geq Grad 3 (unntatt nevrotoksisitet), bør CIAMBRA holdes tilbake inntil det har gått over eller det er på samme nivå som før pasienten startet behandlingen. Behandling bør startes opp igjen i henhold til retningslinjene i Tabell 2.

Tabell 2 Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – ikke-hematologisk toksisitet^{a,b}		
	CIAMBRA (mg/m²)	cisplatin (mg/m²)
Enhver toksisitet av Grad 3 eller 4 unntatt mukositt	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Enhver diaré som trenger sykehusinnleggelse (uansett grad) eller Grad 3 eller 4 diaré	75 % av forutgående dose	75 % av forutgåenddose
Mukositt av Grad 3 eller 4	50 % av forutgående dose	100 % av forutgående

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

^bUnntatt nevrotoksisitet

Dersom nevrotoksisitet foreligger vil dosejusteringsanbefalinger for CIAMBRA og cisplatin oppgis i Tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoksisitet av Grad 3 eller Grad 4 foreligger.

Tabell 3 Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller kombinasjon) og cisplatin – nevrotoksisitet		
CTC^a grad	CIAMBRA dose (mg/m²)	Cisplatin dose (mg/m²)
0–1	100 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose
2	100 % av forutgående dose	50 % av forutgående dose

^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) – vanlige toksisitetskriterier

Behandling med CIAMBRA bør avsluttes hvis en pasient utsettes for hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet av Grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoksisitet av Grad 3 eller 4.

Spesielle populasjoner

Eldre

I kliniske studier er det ikke indikasjon for at pasienter som er 65 år eller eldre har høyere risiko for bivirkninger enn pasienter under 65 år. Det er ikke påkrevet med andre dosejusteringer enn de som anbefales for alle pasienter.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke CIAMBRA i den pediatrike populasjonen for malignt pleuralt mesoteliom og ikke-småcellet lungekreft.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (Standard Cockcroft og Gault formel eller Glomerulær Filtrasjonshastighet, målt ved Tc99m-DPTA serum clearance-metoden)

Pemetreksed elimineres hovedsakelig uendret ved utskillelse gjennom nyrene. I kliniske studier var det ikke behov for dosejusteringer hos pasienter med kreatininclearance \geq 45 ml/min, andre enn slike som anbefales for alle pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av pemetreksed hos pasienter med en kreatininclearance lavere enn 45 ml/min, derfor anbefales ikke pemetreksed hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke påvist sammenheng mellom ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total bilirubin, og farmakokinetikken til pemetreksed. Pasienter med nedsatt leverfunksjon slik som bilirubin $>$ 1,5 ganger øvre grense for normalverdien og/eller aminotransferase $>$ 3,0 ganger øvre grense for normalverdien (i fravær av levermetastaser) eller $>$ 5,0 ganger øvre grense for normalverdiene (med levermetastaser) har imidlertid ikke vært spesifikt undersøkt.

Administrasjonsmåte

CIAMBRA er til intravenøs bruk. CIAMBRA skal administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

For instruksjoner vedrørende håndtering eller administrering av CIAMBRA, se pkt. 6.6.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av CIAMBRA før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pemetreksed kan undertrykke benmargsfunksjonen uttrykt ved nøyropeni, trombocytopeni og anemi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Benmargssuppresjon er vanligvis den dosebegrensende toksisiteten. Pasientene bør overvåkes for myelosuppresjon under behandlingen og pemetreksed bør ikke gis til pasienter før ANC er ≥ 1500 celler/mm³ og blodplattetallet er $\geq 100\,000$ celler/mm³. Dosereduksjon i etterfølgende kurer baseres på laveste ANC, blodplattetall og maksimal ikke-hematologisk toksisitet i forutgående behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Lavere toksisitet og en reduksjon av hematologisk og ikke-hematologisk Grad 3 og 4 toksisitet, slik som nøyropeni, febril nøyropeni og infeksjon med nøyropeni av Grad 3/4 ble påvist når det ble gitt forbehandling med folsyre og vitamin B₁₂. Derfor skal alle pasienter som behandles med pemetreksed instrueres om å ta folsyre og vitamin B₁₂ som profylakse for å redusere behandlingsrelatert toksisitet (se pkt. 4.2).

Hudreaksjoner er rapportert hos pasienter som ikke har fått forbehandling med et kortikosteroid. Forbehandling med deksametason (eller tilsvarende) kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av hudreaksjoner (se pkt. 4.2).

Et utilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance lavere enn 45 ml/min har vært undersøkt, derfor anbefales det ikke å bruke pemetreksed til slike pasienter (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre (> 1,3 gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemetreksedbehandling (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksed-behandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksed-administreringen (se pkt. 4.5).

Det er rapportert om alvorlige nyreproblemer, inkludert akutt nyresvikt, med pemetreksed alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler. Mange av pasientene der dette oppstod hadde underliggende risikofaktorer for utvikling av nyreproblemer, inkludert dehydrering eller allerede eksisterende hypertensjon eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose ble også rapportert etter markedsføring, der pemetreksed ble brukt alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler. De fleste av pasientene ble bedre etter seponering av pemetreksed. Pasienter bør kontrolleres regelmessig for akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f.eks. hypernatremi).

Betydningen av pleuravæske, slik som pleuraeffusjon eller ascites, ved pemetreksedbehandling er ikke fullstendig kjent. En fase 2 studie på pemetreksed i 31 pasienter med solide tumorer med stabil pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert pemetreksed-plasmakonsentrasjon eller

clearance sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæsken. Derfor bør tapping av pleuravæsken før pemetreksedbehandling vurderes, men er ikke nødvendig.

Det har vært observert alvorlig dehydrering på grunn av pemetrekseds gastrointestinale bivirkninger når det gis sammen med cisplatin. Derfor bør pasientene få adekvat kvalmestillende behandling og passende hydrering før og/eller etter at behandling gis.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, deriblant myokardinfarkt og cerebrovaskulære hendelser er mindre vanlig rapportert under kliniske studier med pemetreksed, vanligvis når det har vært gitt i kombinasjon med annet cytotoxisk middel. De fleste pasientene hvor slike hendelser er rapportert hadde kardiovaskulære risikofaktorer fra før (se pkt. 4.8).

Det er vanlig at kreftpasienter er immunsupprimerte. Derfor anbefales det ikke å bruke levende, svekkede vaksiner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetreksed kan gi genetisk skadelige effekter. Kjønnsmodne menn frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 6 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under pemetreksedbehandling (se pkt. 4.6).

Tilfeller av strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som er strålebehandlet før, under eller etter pemetreksedbehandling. Det bør utvises særlig forsiktighet hos disse pasientene ved bruk av andre strålesensitiserende midler.

Tilfeller av oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) har blitt rapportert hos pasienter som fikk strålebehandling uker eller år tidligere.

Dette legemidlet inneholder tilnærmet 54 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pemetreksed elimineres hovedsakelig uendret via nyrene ved tubulær sekresjon og i mindre grad ved glomerulær filtrasjon. Samtidig administrasjon av nyretoksiske legemidler (for eksempel aminoglykosider, sløfydiuretika, platinaforbindelser, syklosporin) kan forårsake nedsatt clearance av pemetreksed. Denne kombinasjonen bør brukes med varsomhet. Kreatininclearance bør om nødvendig overvåkes nøye.

Samtidig administrasjon av substanser som også utskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin) kan forårsake nedsatt pemetreksedclearance. Det bør utvises varsomhet når slike legemidler brukes i kombinasjon med pemetreksed. Om nødvendig bør kreatininclearance overvåkes nøye.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 80 ml/min), kan høye doser av NSAIDs (som ibuprofen 1600 mg/dag) og høydose acetylsalisylsyre (\geq 1,3 g/dag) redusere pemetreksedelimering og som en konsekvens, øke faren for bivirkninger. Det anbefales derfor forsiktighet når høye doser NSAIDs eller høye doser acetylsalisylsyre gis samtidig med pemetreksed til pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 80 ml/min).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min) bør det unngås å gi samtidig behandling med pemetreksed og NSAIDs (for eksempel ibuprofen) eller høye doser acetylsalisylsyre i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemetreksed behandlingen (se pkt. 4.4).

I fravær av data vedrørende mulig interaksjon med NSAIDs med lengre halveringstider, som piroksikam eller rofekoksib, bør samtidig administrasjon med pemetreksed til pasienter med mild til

moderat nedsatt nyrefunksjon seponeres i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter at pemetreksed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følges nøye mht. toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Resultater fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at pemetreksed ikke kan antas å forårsake klinisk signifikant hemming av metabolsk clearance av legemidler som metaboliseres ved CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

Antikoagulasjonsbehandling forekommer ofte på grunn av den økte risiko for trombose hos pasienter med kreft. Den høye intraindividuelle variabiliteten for koagulasjonsstatus i løpet av sykdommen og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulantika og kjemoterapi mot kreft, krever at International Normalised Ratio (INR) overvåkes oftere dersom det besluttes å gi pasienten antikoagulasjonsbehandling.

Samtidig bruk er kontraindisert: Vaksine mot gul feber: fare for dødelig generell vaksiniasykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke: Levende hemmede vaksiner (unntatt gulfeber hvor samtidig bruk er kontraindisert): Fare for systemisk, muligens dødelig, sykdom. Risikoen øker hos personer som allerede er immunosupprimert av den underliggende sykdommen. Bruk deaktivert vaksine dersom slik finnes (poliomyelitt) (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner:

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed.

Pemetreksed kan ha genetisk skadelige effekter. Kjønnsmodne menn bør frarådes å få barn i løpet av behandlingen og i opp til 6 måneder etterpå. Prevensjon eller avholdenhet anbefales.

Graviditet:

Det finnes ingen data på bruk av pemetreksed hos gravide kvinner. Pemetreksed mistenkes imidlertid, som andre antimetabolitter, å forårsake alvorlige fosterskader dersom det gis under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Pemetreksed bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er åpenbart påkrevet, etter nøye vurdering av morens behov og risikoen for fosteret (se pkt. 4.4).

Amming:

Det er ikke kjent om pemetreksed utskilles i morsmelk hos mennesker. Bivirkninger hos spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming må avsluttes under behandlingen med pemetreksed (se pkt. 4.3).

Fertilitet:

På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn rådes til å oppsøke veiledning om oppbevaring av sæd før behandling starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pemetreksed har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Man kan oppleve fatigue (tretthet) etter å ha fått administrert Pemetreksed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene relatert til pemetreksed enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mucositis og stomatitt. Andre uønskede hendelser inkluderer nyretoksitet, økning i aminotransferaser,

alopesi, fatigue (utmattelse), dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Hendelser som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabell 4 viser bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng med pemetreksed brukt enten som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin i de pivotale registreringsstudiene (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN og PARAMOUNT) og fra perioden etter markedsføring.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende termer er benyttet for klassifisering av frekvens:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4. Frekvens for bivirkninger av alle grader uavhengig av årsakssammenheng i de pivotale registreringsstudiene JMEI (pemetreksed vs. docetaxel), JMDB (pemetreksed og cisplatin vs. GEMZAR og cisplatin, JMCH (pemetreksed pluss cisplatin vs. cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (pemetreksed pluss beste støttebehandling vs. placebo pluss beste støttebehandling) og etter markedsføring.

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon ^a Faryngitt	Sepsis ^b			Dermo-hypo-dermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøytropeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaksforandring Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Kerato-konjunktivitt				

		sicca Øyelokksødem Overflate- sykdom på øyet				
Hjerte- sykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokardinfarkt Koronar arteriesykdom Supra- ventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastro- intestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin amino- transferase Forhøyet aspartat amino- transferase		Hepatitt		
Hud- og underhuds- sykdommer	Utslett Hud- eksfoliasjon	Hyper- pigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitt Ervervet epidermo- lysis bullosa Erytema- tøst ødem ^f Pseudo- cellulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatinin- clearance	Nyresvikt Redusert glomerulær				Nefrogen diabetes insipidus

	Økt blod-kreatinin ^e	filtrasjons-hastighet				Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyl-transferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert øsofagitt Stråleindusert pneumonitt	Recall fenomenon		

^a med eller uten nøytropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).*

4.9 Overdosering

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polynevropati og utslett. Forventede komplikasjoner etter overdosering omfatter benmargssuppresjon som gir seg utslag i nøytropeni, trombocytopeni og anemi. I tillegg kan infeksjon med eller uten feber, diaré og/eller mukositt forekomme. Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes med blodverdier, og bør få adekvat støttebehandling etter behov. Det bør vurderes bruk av kalsiumfolinat/folinsyre ved behandling av overdosering med pemtreksed.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, folsyreanaloger, ATC-kode: L01B A04

CIAMBRA (pemtreksed) er et anticancer antifolatmiddel med multiple mål, som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjonen.

In vitro-studier har vist at pemtreksed opptrer som et multimålsøkende antifolat ved å hemme tymidylat syntase (TS), dihydrofolat reduktase (DHFR) og glycinamid ribonukleotid formyltransferase (GARFT), som er de avgjørende folatavhengige enzymene ved *de novo* biosyntese av tymidin- og purinnukleotider. Pemtreksed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer transportsystemet og ved membranfolatbindingsprotein transportsystemet. Når den først er i cellen vil pemtreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzymer

folylpolyglutamat syntetase. Polyglutamatformene bevares i cellene og er enda sterkere hemmere av TS og GARFT. Polyglutamatasjon er en tids- og konsentrasjonsavhengig prosess som forekommer i tumorceller og, i mindre grad, i normalt vev. Polyglutamerte metabolitter har økt intracellulær halveringstid som gir forlenget virkning av virkestoffet i ondartede celler.

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, en multisenter, randomisert, enkeltblind fase 3-studie av pemetreksed + cisplatin sammenlignet med cisplatin i kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom, har vist at pasienter som behandles med pemetreksed + cisplatin hadde en klinisk meningsfylt 2,8 måneders median overlevelse ut over overlevelsen til pasientene som fikk cisplatin alene.

Under studien ble lavdose folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd lagt inn i pasientenes behandling for å redusere toksisiteten. Den primære analysen i denne studien ble gjort på populasjonen som omfattet alle pasienter randomisert til en behandlingsarm hvor de fikk det medisinske produktet (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd gjennom hele studiens behandlingstid (fullt tilskudd). Resultatet av disse analysene på effekten er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Effekt av pemetreksed + cisplatin versus cisplatin ved malignt pleuralt mesoteliom

Effektparameter	Randomiserte og behandlede pasienter		Pasienter med fullt tilskudd	
	pemetreksed / cisplatin	cisplatin (N=222)	pemetreksed / cisplatin	cisplatin (N=163)
Median totaloverlevelse (måneder) (95 % KI)	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-verdi*	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder (95 % KI)	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-verdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	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-verdi*	0,001		0,001	
Total responsrate** (95 % KI)	41,3 % (34,8–48,1)	16,7 % (12,0–22,2)	45,5 % (37,8–53,4)	19,6 % (13,8–26,6)
Fisher's eksakte p-verdi*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: KI = konfidensintervall

* p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

** I pemetreksed /cisplatin-armen, randomiserte og behandlede (N = 225) og med fullt tilskudd (N = 167)

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerter og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed /cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til Lung Cancer Symptom Scale. Det ble også påvist statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Atskillelse av behandlingsarmene ble observert som forbedring i lungefunksjon i pemetreksed /cisplatinarmen, og forverring over tid av lungefunksjonen i kontrollarmen.

Det er begrensede data fra pasienter med malignt pleuralt mesoteliom som er behandlet kun med pemetreksed. Pemetreksed ble undersøkt som monoterapi ved en dosering på 500 mg/m² i 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andrelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaxel i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter som er behandlet med pemetreksed («intent to treat» (ITT) populasjon n=283) og 7,9 måneder hos pasienter behandlet med docetaxel (ITT n=288). Forutgående kjemoterapi inkluderte ikke pemetreksed. En analyse av NSCLC-histologiens betydning for behandlingseffekten på total overlevelse, var til fordel for pemetreksed vs docetaxel hos pasienter med annen enn predominant plateepitelhistologi (n=399, 9,3 vs. 8,0 måneder, justert HR = 0,78; 95 % KI = 0,61-1,00, p=0,047) og var til fordel for docetaxel blant pasienter med plateepitelhistologi (n=172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR = 1,56; 95 % KI = 1,08-2,26, p=0,018). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innen de histologiske undergruppene.

Begrensede kliniske data fra en separat randomisert, fase 3, kontrollert studie antyder at effektdata (total overlevelse, progresjonsfri overlevelse) for pemetreksed er tilnærmet like for pasienter tidligere behandlet med docetaxel (n=41) og pasienter som tidligere ikke er blitt behandlet med docetaxel (n=540).

Effekt av pemetreksed versus docetaxel i NSCLC – ITT populasjon

	Pemetreksed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> 95 % KI for median	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
<input type="checkbox"/> HR	0,99	
<input type="checkbox"/> 95 % KI for HR	(0,82–1,20)	
<input type="checkbox"/> Non-inferiority p-verdi (HR)	0,226	
Progresjonsfri overlevelse (måneder)	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95 % KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95 % KI)	0,84 (0,71–0,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(n=264)	(n=274)
<input type="checkbox"/> Responstrate (%) (95 % KI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
<input type="checkbox"/> Stabil sykdom (%)	45,8	46,4

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = behandlingshensikt (intent to treat) ; n= total populasjonsstørrelse

NSCLC, førstelinjebehandling:

En multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie med pemetreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIIb eller IV) NSCLC, viste at pemetreksed pluss cisplatin ITT-populasjon, n=862) nådde primært endepunkt og viste tilsvarende klinisk effekt som gemcitabin pluss cisplatin (ITT, n=863) på total overlevelse (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI = 0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG funksjonsstatus status på 0 eller 1.

Den primære effektanalysen var basert på ITT populasjonen. Sensitivitetsanalyser av sentrale effektendepunkter ble også vurdert hos den protokollkvalifiserte (PQ) populasjonen. Effektanalysene av PQ-populasjonen samsvarer med analysene av ITT-populasjonen og understøtter non-inferiority resultat for AC vs. GC.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responstrate var lik mellom behandlingsarmene: median PFS var 4,8 måneder for pemetreksed pluss cisplatin mot 5,1 måneder for gemcitabin pluss cisplatin (justert

hazard ratio 1,04; 95 % KI = 0,94-1,15), og total responsrate var 30,6 % (95 % KI = 27,3-33,9) for pemtreksed pluss cisplatin mot 28,2 % (95 % KI = 25,0-31,4) for gemcitabin pluss cisplatin. PFS data ble delvis bekreftet ved uavhengig gjennomgang (400/1725 pasienter ble vilkårlig valgt for en gjennomgang).

Analysen av NSCLC-histologiens betydning for total overlevelse, viste kliniske relevante forskjeller i overlevelse med hensyn på histologien, se tabellen nedenfor.

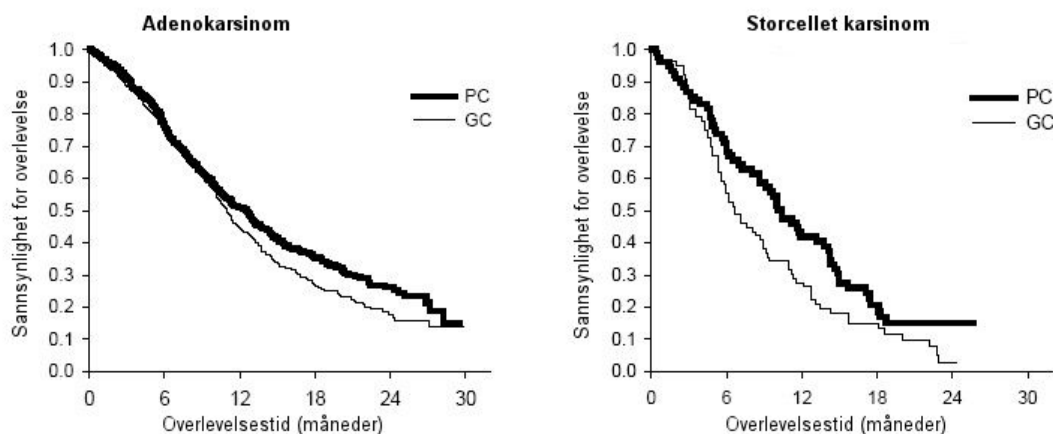
Effekt av pemtreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)				Justert hazard-ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	Pemtreksed+cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT-populasjon (N=1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	a 0,94	0,259
Adenokarsinom (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
Storcellet karsinom (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
Annet (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
Plateepitelkarsinom (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: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N= total populasjonsstørrelse.

^a Statistisk signifikans for non-inferiority, med hele konfidensintervallet for HR godt under non-inferiority marginen på 1,17645 (p < 0,001).

Kaplan Meier diagrammer av total overlevelse etter histologi



Ingen klinisk relevante forskjeller ble observert for sikkerhetsprofilen for pemtreksed pluss cisplatin innen de histologiske undergruppene.

Pasienter behandlet med pemtreksed og cisplatin hadde behov for færre transfusjoner (16,4 % vs. 28,9 %, p < 0,001), transfusjoner av røde blodceller (16,1 % vs. 27,3 %, p < 0,001) og blodplatetransfusjoner (1,8 % vs. 4,5 %, p = 0,002). Pasientene hadde også mindre behov for erythropoietin/darbopoietin (10,4 % vs. 18,1 %, p < 0,001, G-CSF/GM-CSF (3,1 % vs. 6,1 %, p = 0,004), og jernpreparater (4,3 % vs. 7,0 %, p = 0,021).

NSCLC, vedlikeholdsbehandling:

JMEN

En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3-studie (JMEN) sammenlignet effekten og sikkerheten av vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss beste støttebehandling (BSC) (n=441) med placebo pluss BSC (n=222) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaksel eller docetaksel. Førstelinje dublett med pemetreksed var ikke inkludert. Alle pasientene som var inkludert i denne studien hadde en ECOG-performance status på 0 eller 1. Pasientene fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunktet for randomisering etter fullført førstelinje(induksjons)behandling. Pasientene fikk median 5 sykluser med vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 3,5 sykluser med placebo. Totalt 213 pasienter (48,3 %) fullførte ≥ 6 sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte ≥ 10 behandlingssykluser med pemetreksed.

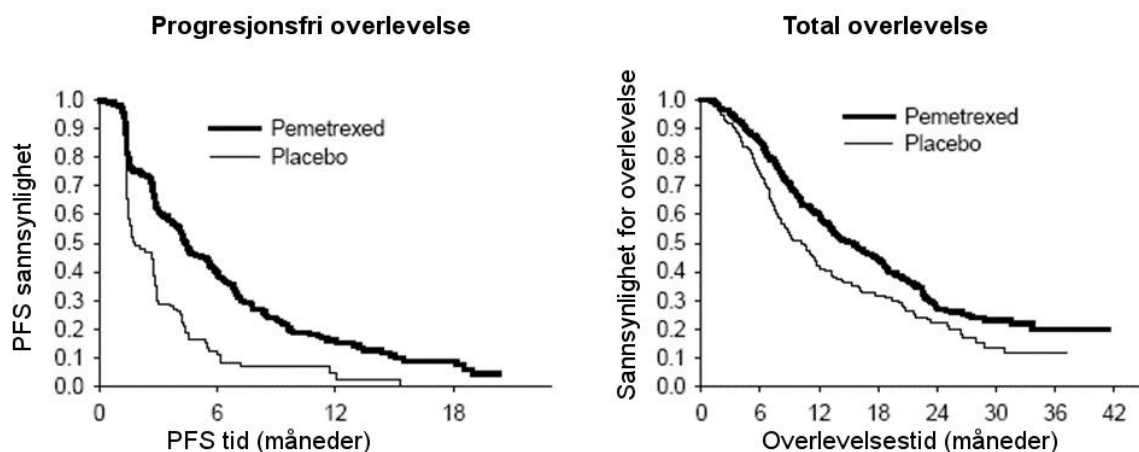
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n=581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. Median OS for totalpopulasjonen (n=663) var 13,4 måneder for pemetreksed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,79 (95 % KI = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

I overensstemmelse med andre pemetreksed-studier ble en forskjell i effekt i følge NSCLC-histologi sett i JMEN. For pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (n=430, uavhengig vurdert populasjon) var median PFS 4,4 måneder for pemetreksed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,47 (95 % KI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (n=481) var 15,5 måneder for pemetreksed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,70 (95 % KI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Inkludert induksjonsfasen var median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi 18,6 måneder for pemetreksed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,71 (95 % KI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Hos pasienter med plateepitelhistologi tydet ikke resultatene for PFS og OS på noen fordel for pemetreksed fremfor placebo.

Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innenfor de histologiske undergruppene.

JMEN Kaplan Meier-diagrammer av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse for pemetreksed versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi:



PARAMOUNT

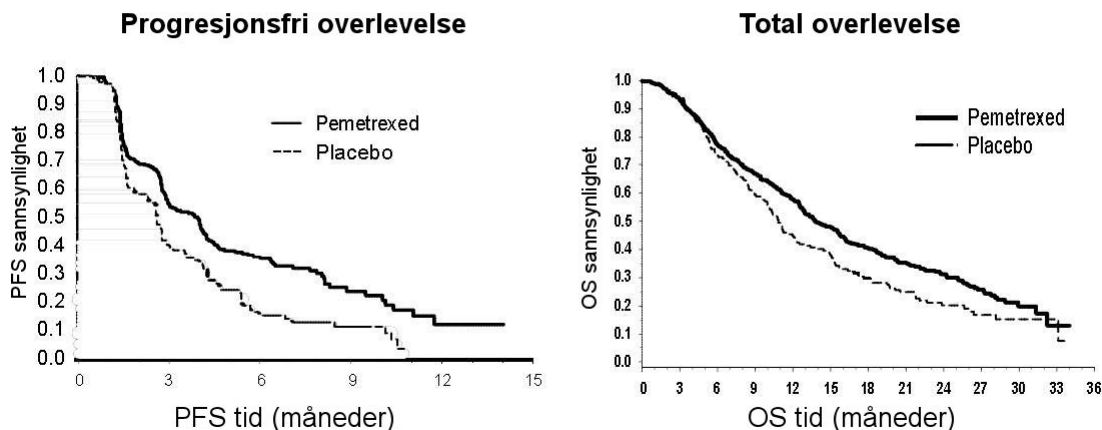
En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n = 359) med placebo pluss BSC (n = 180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett-terapi med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling skulle ha en ECOG-performance status på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsterapi til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placebo-armen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjon) behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placebo-armen (n = 472, uavhengig vurdert populasjon, median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64, 95 % KI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. For randomiserte pasienter, målt fra start av pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median utprøvervurdert PFS 6,9 måneder for pemetreksed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,59 95 % KI = 0,47-0,74).

Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk superior i forhold til placebo for total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p=0,0195). Ved tidspunktet for denne siste overlevelsesanalysen var 28,7 % av pasientene i live eller kunne ikke følges opp i pemetreksed-armen versus 21,7 % i placebo-armen. Relativ behandlingseffekt av pemetreksed var konsistent internt på tvers av subgruppene (inkludert sykdomsstadie, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende ble observert i ikke-justerte total overlevelse- og progresjonsfriooverlevelsesanalyser. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunkt for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,78, 95 % KI = 0,64- 0,96).

Andelen av pasienter som mottok behandling etter studien var 64,3 % for pemetreksed og 71,7 % for placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-diagram av progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS), for fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (målt fra randomisering):



Sikkerhetsprofilen til pemetreksed ved vedlikeholdsbehandling var like for de to studiene JMEN og PARAMOUNT.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet med pemetreksed i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pemetrekseds farmakokinetiske egenskaper etter administrasjon som monoterapi er vurdert i 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro* studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbar påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. Studier gjort *in vitro* indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk anion transportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer i pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance på 90 ml/min) Intra-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed påvirkes ikke av cisplatin som administreres samtidig. Oral folsyre og intramuskulære vitamin B₁₂-tilskudd påvirker ikke farmakokinetikken til pemetreksed.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pemetreksedadministrasjon til drektige mus ga nedsatt fosteroverlevelse, nedsatt fostervekt, ufullstendig bendannelse i enkelte skjelettstrukturer og ganespalte.

Pemetreksedadministrasjon til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en studie med beaglehunder over 9 måneder med intravenøs bolusinjeksjon, ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av spermieproduserende epitel). Dette antyder at pemetreksed kan svekke fruktbarheten hos menn. Hunnens befruktningdyktighet har ikke vært undersøkt.

Pemetreksed var ikke mutagen verken i *in vitro* kromosomavvikstester i ovarieceller fra kinesisk hamster, eller i Ames-test. Pemetreksed er vist å være klastogen i *in vivo* mikronukleus test i mus.

Det har ikke vært gjennomført studier for å påvise karsinogent potensiale for pemetreksed.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksyd (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Tilberedte- og infusjonsklare løsninger

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for pemetreksedoppløsning og tilberedt infusjonsvæske er påvist til 24 timer ved 2–8°C eller 15–25°C. Den tilberedte løsningen bør brukes umiddelbart til å lage den infusjonsklare løsningen. Av ikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstider og lagringsforhold før bruk. Lagringstid skal ikke være over 24 timer ved 2–8°C eller 15–25°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaring sbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (glass type I) med propp av klorbutylgummi og aluminiumshette med «flip-off»-lokk. Hetteglasset er vakuumsforseglet (dekket av en plasthylse). Hvert 50 ml glass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortykning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med CIAMBRA som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortykning er nødvendig.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er fortløpende med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer.
6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler eller misfarging.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon: På samme måte som for andre potensielt toksiske midler mot kreft, må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av pemetreksedoppløsning for infusjonsvæske. Det anbefales å benytte hansker. Dersom pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med hud skal huden straks vaskes grundig med såpe og vann. Hvis pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med slimhinner skal det skylles grundig med vann. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved pemetreksed ekstravasasjon. Få tilfeller av pemetreksed ekstravasasjon er rapportert, og ble heller ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre for andre ikke-vesikante midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/15/1055/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. desember 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske PSURer for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CIAMBRA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpstoffer: Mannitol (E 421), saltsyre, natriumhydroxyd (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortyning. Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CIAMBRA 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CIAMBRA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CIAMBRA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpstoffer: Mannitol (E 421), saltsyre, natriumhydroxyd (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning. Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1055/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CIAMBRA 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CIAMBRA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk etter tilberedning og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

CIAMBRA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
CIAMBRA 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CIAMBRA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CIAMBRA
3. Hvordan du bruker CIAMBRA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CIAMBRA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CIAMBRA er og hva det brukes mot

CIAMBRA er et legemiddel som brukes til behandling av kreft.

CIAMBRA gis i kombinasjon med cisplatin, et annet legemiddel mot kreft, for behandling av ondartet pleuralt mesoteliom, en form for kreft som angriper foringen av lungene, til pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

CIAMBRA gis også i kombinasjon med cisplatin som innledende behandling av pasienter med langtkommen lungekreft.

CIAMBRA kan forskrives til deg dersom du har langtkommen lungekreft og sykdommen har respondert på behandling, eller i stor grad er uforandret etter innledende kjemoterapi.

CIAMBRA brukes også til behandling av pasienter med langtkommen lungekreft der sykdommen har utviklet seg etter at annen innledende kjemoterapi har vært benyttet.

2. Hva du må vite før du bruker CIAMBRA

Bruk ikke CIAMBRA:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor pemetreksed eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer, du skal avbryte ammingen så lenge behandlingen med CIAMBRA varer.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gul feber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker CIAMBRA.

Hvis du har eller har hatt nyreproblemer, skal du kontakte legen eller sykehusapoteket, fordi det kan hende at du ikke kan bruke CIAMBRA.

Før hver infusjon skal det tas blodprøver for å vurdere om du har tilstrekkelig god nyre- og leverfunksjon, og for å kontrollere at du har høye nok verdier av blodcellemålinger til å kunne få CIAMBRA. Legen kan bestemme at dosen skal endres eller utsette behandlingen av deg, avhengig av din generelle helsetilstand og av om blodprøveverdiene dine er for lave. Hvis du også får cisplatin vil legen forsikre seg om at du får tilført nok væske og at du får nødvendig behandling før og etter at du har fått cisplatin, for å unngå at du kaster opp.

Dersom du har fått eller skal få stråleterapi må du si det til legen din, fordi det kan oppstå en tidlig eller sen strålingsreaksjon ved bruk av CIAMBRA.

Hvis du nylig er vaksinert må du si det til legen din siden dette muligens kan forårsake uheldige effekter sammen med CIAMBRA.

Dersom du har en hjertelidelse eller tidligere har hatt en hjertelidelse skal du fortelle det til legen din.

Hvis du har væskesamling rundt lungene kan legen bestemme at væsken må fjernes før du kan få CIAMBRA.

Barn og ungdom

CIAMBRA skan ikke gis til barn eller ungdommer fordi det ikke er blitt gjennomført studier i disse gruppene.

Andre legemidler og CIAMBRA

Si fra til legen om du bruker medisiner mot smerter eller betennelser (hevelser), som for eksempel "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAIDs), inkludert reseptfrie (slike som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAIDs med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for CIAMBRA-behandling og/eller ut ifra nyrefunksjonen din, kan legen ha behov for å anbefale hva slags medisiner du kan ta og når du kan ta dem. Hvis du er usikker, kan du spørre legen eller farmasøyten/apoteket om noen av legemidlene du bruker er NSAIDs.

Rådfør deg med lege eller sykehusapoteket dersom du bruker, eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet

Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du **si fra til legen**. CIAMBRA skal ikke brukes under graviditet. Legen kan fortelle deg om mulig risiko ved å bruke CIAMBRA under graviditeten. Kvinner må bruke effektiv prevensjon under CIAMBRA-behandling.

Amming

Si fra til legen hvis du ammer.

Amming må avbrytes under behandling med CIAMBRA.

Fertilitet

Menn rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under og opp til 6 måneder etter avsluttet CIAMBRA-behandling og skal derfor benytte sikker prevensjon under og i opp til 6 måneder etter endt behandling. Dersom du ønsker å få barn i løpet av behandlingen eller i løpet av de 6 månedene etter

behandlingen, bør du rådføre deg med lege eller apotek. Det kan være nyttig å søke råd om lagring av sædceller før behandlingen begynner.

Kjøring og bruk av maskiner

CIAMBRA kan gjøre at du føler deg trett. Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

CIAMBRA inneholder natrium

CIAMBRA 100 mg inneholder mindre en 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er tilnærmet natriumfritt.

CIAMBRA 500 mg inneholder 54 mg natrium (finnes i bordsalt) per hetteglass. Dette tilsvarer 2,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker CIAMBRA

Dosen av CIAMBRA er 500 mg for hver kvadratmeter kroppsoverflate. Høyden og vekten måles for å beregne kroppsoverflaten din. Legen bruker størrelsen på arealet av kroppsoverflaten til å bestemme riktig dose til deg. Dosen kan justeres eller behandlingen utsettes avhengig av blodprøveverdiene og din generelle helsetilstand. En sykehusfarmasøyt, en sykepleier eller legen har blandet opp CIAMBRA-pulveret med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, før du får det.

Du får alltid CIAMBRA som infusjon i en av venene. Infusjonen varer omtrent 10 minutter.

Når CIAMBRA gis i kombinasjon med cisplatin:

Legen eller farmasøyten beregner dosen din ut fra høyde og vekt. Cisplatin gis også som infusjon i en av venene og gis omtrent 30 minutter etter at infusjonen med CIAMBRA er avsluttet. Infusjonen med cisplatin varer omtrent 2 timer.

Du vil vanligvis få infusjonen en gang hver 3. uke.

Andre legemidler:

Kortikosteroider: legen gir deg resept på steroid-tabletter (tilsvarende 4 mg deksametason to ganger om dagen) som du må ta dagen før, samme dag og dagen etter CIAMBRA-behandlingen. Dette legemidlet får du for at du skal få færre og mindre alvorlige tilfeller av hudreaksjoner som du kan erfare i løpet av behandlingen mot kreft.

Vitamintilskudd: legen vil gi resept på folsyre (vitaminer) som skal tas som tablett eller et multivitaminmiddel som inneholder folsyre (350 til 1000 mikrogram) som du må ta én gang daglig så lenge du får CIAMBRA. Du må ta minst 5 doser i løpet av de syv siste dagene før første dose med CIAMBRA. Du må fortsette å ta folsyre i 21 dager etter siste dose med CIAMBRA. Du vil også få en injeksjon vitamin B₁₂ (1000 mikrogram) i løpet av uken før CIAMBRA gis, og deretter omtrent hver 9. uke (tilsvarende 3 kurer med CIAMBRA-behandling). Vitamin B₁₂ og folsyre gis for å redusere mulige bivirkninger av kreftbehandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må straks kontakte legen dersom du legger merke til noe av det følgende:

- Feber eller infeksjon (vanlig): hvis du har feber på 38 °C eller høyere, svetter eller har andre tegn på infeksjon (fordi du kan ha lavere verdier av hvite blodlegemer enn normalt, noe som er svært vanlig). Infeksjonen (sepsis) kan være alvorlig og kan føre til dødsfall.
- Hvis du begynner å få brystmerter (vanlig) eller høy puls (mindre vanlig).
- Hvis du får smerter, rødme, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergiske reaksjoner: hvis du får hudutslett (svært vanlig)/svie eller en prikkende følelse (vanlig), eller får feber (vanlig). Hudreaksjoner kan i sjeldne tilfeller være alvorlig, og kan føre til dødsfall. Ta kontakt med legen din hvis du får et alvorlig hudutslett, eller kløe, eller blemmedannelse (Steven-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis du blir trett, føler deg svak, lett blir andpusten eller hvis du er blek (fordi du kan ha lavere verdier av de røde blodlegemene enn normalt, noe som er svært vanlig).
- Hvis du har blødninger fra gummene, nesen eller munnen, eller blødninger som ikke gir seg, rødlig eller rosafarget urin, uventede blåmerker (fordi du kan ha lavere verdier av blodplater enn normalt, noe som er svært vanlig).
- Hvis du merker plutselig åndenød, intense brystmerter eller hoste med blodig oppspytt (uvanlig)(det kan bety at det er en blodpropp i en blodåre i lungene).

Bivirkninger med CIAMBRA kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Infeksjon

Faryngitt (halsbetennelse)

Lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)

Lavt antall hvite blodceller

Lavt hemoglobinnivå

Smerter, rødhet, hevelser eller sår i munnen

Manglende matlyst

Oppkast

Diaré

Kvalme

Hudutslett

Hudavskalling

Unormale blodprøver som viser redusert nyrefunksjon

Utmattelse, tretthet (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Sepsis (infeksjon i blodet)

Feber med lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)

Lavt antall blodplater

Allergisk reaksjon

Væsketap

Endret smakssans

Skade på motoriske nerver som kan forårsake svakhet i muskler, og tap av muskler; hovedsaklig i armer og ben

Skade på sensoriske nerver som kan forårsake tap av følelse, brennende smerte og ustø gange

Svimmelhet

Betennelse eller hevelse i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet)

Tørre øyne

Fuktige øyne

Tørretthet i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet) og hornhinnen (det klare laget foran iris og pupillen)

Hevelse i øyelokkene

Øyelidelse med tørretthet, tårer, irritasjon og/eller smerte

Hjertesvikt (tilstand som berører hjertemusklens pumpekraft)

Ujevn hjerterytme

Førdøyelseplager

Forstoppelse

Smerte i buken/magen
Lever: økning av stoffer i blodet som produseres i leveren
Økt hudpigmentering
Hudkløe
Utslett på kroppen som ligner «okseøye»
Håravfall
Blemmer
Nyresvikt
Redusert nyrefunksjon
Feber
Smerte
Væskeansamling i kroppen som gir hevelse
Brystmerter
Betennelse og sår i slimhinner i fordøyelseskanalen

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Reduksjon i antall røde og hvite blodceller, og blodplater
Slag
Hjerneslag ved at en arterie i hjernen er blokkert
Blødning på innsiden av hodeskallen
Angina (brystmerter forårsaket av redusert blodstrøm til hjertet)
Hjerteinfarkt
Forsnevring eller blokkering av koronararteriene
Unormal hjerterytme
Mangelfull blodtilførsel til armer og ben
Blokkering i en av lungearteriene
Betennelse og arrdannelse i hinnen som dekker lungene, med pusteproblemer
Friskt, rødt blod fra endetarmen
Blødning i mage-tarmkanalen
Rifter i tarmen
Betennelse i slimhinnen i spiserøret
Betennelse i slimhinnen i tykktarmen som kan gi blødning fra tarmen (bare sett i kombinasjon med cisplatin)
Betennelse, hevelse, utslett og skader i slimhinnens overflate i spiserøret forårsaket av strålebehandling
Betennelse i lungene forårsaket av strålebehandling

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Ødeleggelse av røde blodceller
Anafylaktisk sjokk (alvorlig allergisk reaksjon)
Leverbetennelse
Rødhet i huden
Hudutslett som utvikler seg gjennom et tidligere bestrålet område

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

Infeksjon i hud og blødtvev
Stevens-Johnson syndrom (alvorlig reaksjon i hud og slimhinner som kan være livstruende)
Toksisk epidermal nekrolyse (alvorlig hudreaksjon som kan være livstruende)
Autoimmun lidelse som resulterer i hudutslett og blemmer på bena, armene og buken
Betennelse i huden med blemmer som er fylt med væske
Skjør hud, blemmer og erosjoner og arrdannelse i huden
Rødhet, smerte og hevelse hovedsaklig i bena
Betennelse i hud og fett under huden (pseudocellulitt)
Betennelse i huden (dermatitt)
Betent, kløende, rød, sprukket og grov hud
Intenst kløende flekker

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data
Diabetes som hovedsaklig skyldes nyreskade
Sykdom i nyrene der visse celler som danner nyregangene dør

Du kan få hvilke som helst av disse symptomene/tilstandene. Du må gi legen beskjed straks du merker noen av disse bivirkningene.

Hvis du er bekymret for noen av bivirkningene, snakk med legen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).*
Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CIAMBRA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke CIAMBRA etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning av pemetreksed ble vist å være kjemisk og fysisk bruksstabil i 24 timer ved 2–8 °C eller 15–25 °C. Den tilberedte løsningen bør brukes umiddelbart til å lage den infusjonsklare løsningen. Av mikrobiologiske hensyn, bør infusjonsløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for lagringstider og forhold før bruk, og løsningen bør ikke lagres lenger enn 24 timer ved 2–8 °C eller 15–25 °C.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal behandles i henhold til lokale krav.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CIAMBRA

Virkestoff(er) er pemetreksed.

CIAMBRA 100 mg: Et hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

CIAMBRA 500 mg: Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

Etter tilberedning inneholder oppløsningen 25 mg/ml pemetreksed. Det er nødvendig at helsepersonell foretar videre fortynning før legemiddelet gis.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (til pH-justering) (se pkt. 2, «CIAMBRA inneholder natrium»).

Hvordan CIAMBRA ser ut og innholdet i pakningen

CIAMBRA er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Det er et hvitt til nesten-hvitt frysetørret pulver.

Hver pakning med CIAMBRA inneholder ett hetteglass med gummipropp og aluminiumshette med «flip-off»-lokk, og det er vakuumsforseglet (dekket av en plasthylse). Hetteglasset inneholder 100 mg eller 500 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxembourg

Tilvirker

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД

Тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS

Tlf: +4548 217 110

Malta

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH

Τηλ: +30 210 8316111-13

Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.

Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France

Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.

Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.

Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ltd

Tel: +353 1 284 6744

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Sími: +352 264976

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 544 30 730

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY

Puh/Tel: +358 403 000 760

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A

Tel: +352 264976

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

United Kingdom

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.

Tel: +44 (0)1628 856400

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.
Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon.

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med CIAMBRA som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. CIAMBRA 100 mg:
Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. CIAMBRA 500 mg: Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortynning er nødvendig.**
4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer. Pemetreksed er uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, inkludert laktert Ringers væske og Ringers væske.
6. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon: På samme måte som for andre potensielt toksiske midler mot kreft, må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av pemetreksedoppløsning for infusjonsvæske. Det anbefales å benytte hansker. Dersom pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med hud skal huden straks vaskes grundig med såpe og vann. Hvis pemetreksedoppløsning kommer i kontakt med slimhinner skal det skylles grundig med vann. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved pemetreksed ekstravasasjon. Få tilfeller av pemetreksed ekstravasasjon er rapportert, og ble heller ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre for andre ikke-vesikante midler.