

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CIAMBRA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub> (1000 mikrogram) i løpet av den uken som går forut for første pemetrekseddose, samt en for hver tredje kur deretter. Etterfølgende vitamin B<sub>12</sub> 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  $\geq 1500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplater bør være  $\geq 100\ 000$  celler/mm<sup>3</sup>. Kreatininclearance må være  $\geq 45$  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  $\leq 3$  ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT  $\leq 5$  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.

<b>Tabell 1 - Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – hematologisk toksisitet</b>	
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 <sup>a</sup> , uansett nadir ANC	50 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)

<sup>a</sup> 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.

<b>Tabell 2 - Dosejusterings tabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – ikke-hematologisk toksisitet<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup>Unntatt 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.

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

<sup>a</sup>National 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 ikkehematologisk toksisitet av Grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoxisitet av Grad 3 eller 4.

#### *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

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

CIAMBRA skal administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning 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 det absolutte nøytrofiltallet (ANC) er  $\geq 1500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplattetallet er  $\geq 100\,000$  celler/mm<sup>3</sup>. 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 nøytropeni, febril nøytropeni og infeksjon med nøytropeni av Grad 3/4 ble påvist når det ble gitt forbehandling med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>. Derfor skal alle pasienter som behandles med pemetreksed instrueres om å ta folsyre og vitamin B<sub>12</sub> 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 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 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**

Pemetreksed 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 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 ikkesteroidale anti-inflammatoriske midler (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 INR (International Normalised Ratio) 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**

#### 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 et diende spedbarn 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**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til fatigue (tretthet). Derfor bør pasientene advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette skjer.

### **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

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad for bivirkninger som er rapportert hos > 5% av 168 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed, og 163 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin monoterapi. I begge behandlingsarmer fikk disse pasientene, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi, fullt tilskudd av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvensestimering: 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).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organ klasse-system	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed/cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3– 4(% )	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3–4 (%)
			Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av nøytrofile/granulocytter	56,0
Reduksjon av leukocytter	53,0	14,9	16,6		0,6	
Redusert hemoglobin	26,2	4,2	10,4		0,0	
Redusert blodplatetall	23,2	5,4	8,6		0,0	
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer	Vanlig	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlig	Sensorisk nevropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanlig	Smaksforstyrrelser	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Øyesykdommer	Vanlig	Konjunktivitt	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oppkast	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitt/faryngitt	23,2	3,0	6,1	0,0
		Kvalme	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Forstoppelse	11,9	0,6	7,4	0,6
	Vanlig	Dyspepsi	5,4	0,6	0,6	0,0
Hud- og	Svært	Utslett	16,1	0,6	4,9	0,0



underhudssykdommer	vanlige	Alopeci	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Redusert kreatininclearance **	16,1	0,6	17,8	1,8
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Se “National Cancer Institute CTC” versjon 2 for graden av toksisitet, unntatt for begrepet “ redusert kreatininclearance”

\*\* som er hentet fra begrepet “andre: nyre/genitalia-urinveier”.

\*\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal smaksforstyrrelser og alopeci kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for til å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed og cisplatin.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: nyresvikt, infeksjon, pyreksi, febril nøytropeni, økt ASAT, ALAT og GGT, urtikaria og brystmerter.

Klinisk relevant CTC toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter arytmier og motorisk nevropati.

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger som ble rapportert hos  $> 5\%$  av 265 pasienter som ble randomisert til pemetreksed monoterapi med folsyre og vitamin B<sub>12</sub> -tilskudd, og 276 pasienter som ble randomisert til docetaxel monoterapi. Alle pasientene ble diagnostisert med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft og hadde fått forutgående kjemoterapi.

Organklasse-system	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed N=265		Docetaxel N=276	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av nøytrofile/ granulocytter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Reduksjon av leukocytter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Redusert hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanlig	Redusert blodplatetall	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oppkast	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitt/faryngitt	14,7	1,1	17,4	1,1

		Kvalme	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksi	21,9	1,9	23,9	2,5
	Vanlig	Forstoppelse	5,7	0,0	4,0	0,0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt ALAT	7,9	1,9	1,4	0,0
		Økt ASAT	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud og underhudssykdommer	Svært vanlig	Utslett/deskvamasjon	14,0	0,0	6,2	0,0
		Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
	Vanlige	Alopesi	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	34,0	5,3	35,9	5,4
	Vanlig	Feber	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2, for hver toksisitetsgrad.

\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som var randomisert til pemetreksed omfatter: infeksjon uten nøytropeni, febril nøytropeni, allergiske reaksjoner/overfølsomhet, økt kreatinin, motorisk nevropati, sensorisk nevropati, erythema multiforme og abdominale smerter.

Klinisk relevant CTC-toksisitet rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed omfatter supraventrikulære arytmier.

Klinisk relevant laborietoksisitet av Grad 3 og Grad 4 var lik i de samlede fase 2-resultatene ved tre pemetreksed monoterapistudier (n=164) og fase 3 pemetreksed monoterapistudien som er beskrevet ovenfor, bortsett fra nøytropeni (henholdsvis 12,8 % og 5,3 %) og alanin-aminotransferaseøkning (henholdsvis 15,2 % og 1,9 %). Disse forskjellene var sannsynligvis forårsaket av forskjeller i pasientpopulasjonen, siden fase 2 studiene omfattet både kjemonaive og tungt forbehandlede brystkreftpasienter med levermetastaser og/eller unormale leverfunksjonstester ved baseline.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger vurdert til å være mulig relatert til studielegemidlet, som er rapportert hos  $> 5\%$  av 839 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og pemetreksed, og hos 830 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og gemcitabin. Alle pasienter mottok studielegemidlene som innledende behandling for lokalavansert eller metastatisk NSCLC, og pasientene i begge behandlingsgrupper fikk fullt supplement med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organklasse-system	Frekvens	Hendelse**	Pemetreksed /cisplatin (N=839)		Gemcitabin/ cisplatin (N=830)	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Redusert hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Reduksjon av nøytrofile/	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Reduksjon av leukocytter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Reduserte blodplatetall	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sensorisk nevropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smaksforstyrrelser	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastro-intestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oppkast	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Forstoppelse	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitt/faryngitt	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diaré uten kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanlig	Dyspepsi/halsbrann	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud og underhudssykdommer	Svært vanlig	Alopeci	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanlig	Utslett/deskvasjon	6,6	0,1	8,0	0,5
Sykdommer i nyre- og urinveier	Svært vanlig	Økt kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-verdier < 0,05 ved sammenligning av pemetreksed/cisplatin mot gemcitabin /cisplatin, Fisher Exact test.

\*\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2.0; NCI 1998 for hver grad av toksisitet.

\*\*\* Ifølge "National Cancer Institute CTC" versjon 2.0; NCI 1998 skal smaksforstyrrelser og alopeci kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser der rapportør har antatt en mulig sammenheng med pemetreksed og cisplatin.

Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: økt ASAT, økt ALAT, infeksjon, febril nøytropeni, nyresvikt, pyreksi, dehydrering, konjunktivitt og redusert kreatininclearance.  
Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: økt GT, brystsmerte, arytmi og motorisk nevrologi.  
Klinisk relevant toksisitet etter kjønn var tilnærmet lik som i totalpopulasjonen hos pasienter behandlet med pemetreksed pluss cisplatin.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger ansett som mulig relatert til studiemedisin, og som ble rapportert hos  $> 5\%$  av de 800 pasientene som ble randomisert til å få pemetreksed monoterapi og de 402 pasientene som ble randomisert til å få placebo i vedlikeholdsstudien med pemetreksed monoterapi (JMEN: N=663) og studien med fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling (PARAMOUNT: N=539). Alle pasientene var diagnostisert med NSCLC stadium IIIB eller IV og hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi. Pasientene i begge studiearmene fikk fullt supplement av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organ- klasse- system	Frekvens*	Hendelse**	Pemetreksed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlig	Redusert hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanlige	Reduksjon av leukocytter	5,8	1,9	0,7	0,2
		Reduksjon av	8,4	4,4	0,2	0,0
Nevrologiske sykdommer	Vanlig	Sensorisk nevropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Gastrointesti- nale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Vanlige	Oppkast	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukositt/ stomatitt	6,8	0,8	1,7	0,0
Sykdomme- r i lever og galleveier	Vanlige	Økt ALAT	6,5	0,1	2,2	0,0
		Økt ASAT	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud- og underhudssy- kdommer	Vanlig	Utslett/ deskvamasjon	8,1	0,1	3,7	0,0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj- onsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	24,1	5,3	10,9	0,7
	Vanlige	Smerte	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ødem	5,6	0,0	1,5	0,0
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlig	Nyresykdom- mer ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Forkortelser: ALAT = alanin aminotransferase; ASAT = aspartat aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum-glutamin-oksalsyreaminotransferase; SGPT = serum-glutamin-pyruvin-aminotransferase.

\* Definisjon av frekvensangivelse: Svært vanlige -  $\geq 10\%$ ; vanlige -  $> 5\%$  og  $< 10\%$ . I denne tabellen ble et avskjæringsnivå på  $5\%$  brukt for inklusjon av alle hendelser der rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

\*\* Refererer til NCI CTCAE-kriterier (Versjon 3.0; NCI 2003) for hver grad av toksisitet. Rapporteringsgrader er ihh. til CTCAE versjon 3.0.

\*\*\* Den integrerte bivirkningstabellen kombinerer resultatene fra studiene JMEN (pemetreksed vedlikehold-(N=663)) og PARAMOUNT (fortsettelse av pemetreksedbehandling med pemetreksed vedlikehold (N=539)).

\*\*\*\* Kombinert term som inkluderer økning i serum/blod kreatinin, nedsatt glomerulær filtrasjonshastighet, nyresvikt og andre nyre og urogenitale forhold.

Klinisk relevant CTC-toksisitet av enhver grad som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: febril nøytropeni, infeksjon, redusert platetall, diaré,

konstipasjon, alopesi, pruritus/kløe, feber (ved fravær av nøytropeni), overflatesykdom på øyet (inkludert konjunktivitt), økt lakrimasjon, svimmelhet og motorisk nevropati.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: allergisk reaksjon/hypersensitivitet, erythema multiforme, supraventrikulær arytmi og pulmonal emboli.

Sikkerhet ble vurdert for pasienter som var randomisert til pemetreksedbehandling (N=800). Forekomsten av bivirkninger ble vurdert for pasienter som fikk ≤ 6 sykluser med pemetreksed vedlikeholdsbehandling (N=519) og sammenlignet med pasienter som fikk > 6 sykluser med pemetreksed (N=281). Økning av bivirkninger (alle grader) ble sett ved lengre eksponering. Det ble observert en signifikant økning i forekomsten av grad 3/4 nøytropeni, som var mulig relatert til legemiddelet i studien, og ble observert ved lengre tids eksponering for pemetreksed (≤ 6 sykluser; 3,3 %, > 6 sykluser: 6,4 %: p=0,046). Det ble ikke sett noen statistisk signifikant forskjell i andre individuelle bivirkninger grad 3/4/5 ved lengre eksponering.

Tilfeller av alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser, deriblant myokardinfarkt, angina pectoris, cerebrovaskulær hendelse og forbigående iskemisk anfall (TIA) med pemetreksed, har vært mindre vanlig rapportert i kliniske studier, vanligvis når det har vært gitt i kombinasjon med et annet cytotoxisk middel. De fleste pasientene hvor disse hendelsene er rapportert hadde kardiovaskulære risikofaktorer.

Sjeldne tilfeller av hepatitt, potensielt alvorlige, er rapportert i kliniske studier med pemetreksed.

Pancytopeni er rapportert mindre vanlig i kliniske studier med pemetreksed.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av kolitt (inkludert intestinal og rektal blødning, noen ganger fatal, intestinal perforering, intestinal nekrose og typhlitis) hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av interstitiell pneumonitt med nedsatt respirasjonsfunksjon, noen ganger fatal, hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av ødem hos pasienter behandlet med pemetreksed.

I kliniske studier med pemetreksed er øsofagitt/strålingsøsofagitt rapportert mindre vanlig.

I kliniske studier med pemetreksed er sepsis, noen ganger dødelig, rapportert vanlig.

Etter markedsføring er følgende bivirkning rapportert hos pasienter behandlet med pemetreksed:

Hyperpigmentering er rapportert som en vanlig bivirkning.

Det er rapportert mindre vanlig tilfeller av akutt nyresvikt med pemetreksed alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler (se pkt. 4.4). Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose er rapportert etter markedsføring med ukjent frekvens.

Mindre vanlig tilfeller av strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som er strålebehandlet før, under eller etter pemetreksedbehandling (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) har blitt rapportert hos pasienter som fikk strålebehandling tidligere (se pkt. 4.4).

Det er rapportert mindre vanlig tilfeller av perifer iskemi som noen ganger har ført til nekrose i ekstremiteter.

Sjeldne tilfeller er rapportert av bulløse tilstander inkludert Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller har vært dødelig.

Immunmediert hemolytisk anemi er sjeldent rapportert hos pasienter som er behandlet med pemetreksed.

Sjeldne tilfeller av anafylaktisk sjokk er rapportert.

Erytematøst ødem, hovedsaklig i nedre ekstremiteter, er rapportert med frekvensen ikke kjent. Infeksiøse og parasittære sykdommer i hud, underhud og/eller subkutan vev er rapportert med frekvensen ikke kjent (f.eks. akutt bakteriell hud-underhudsbetennelse, pseudocellulitt, dermatitt).

#### 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

#### **Norge**

Statens legemiddelverk

Nettside: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

### **4.9 Overdosering**

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polyneuropati 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 pemetreksed.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

CIAMBRA (pemetreksed) 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 pemetreksed 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. Pemetreksed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer transportsystemet og ved membranfolatbindingsprotein transportsystemet. Når den først er i cellen vil pemetreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzyme 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 legemidlet 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 B<sub>12</sub>-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 studiemedisin (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B<sub>12</sub>-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 pemetreksed. Pemetreksed ble undersøkt som monoterapi ved en dosering på 500 mg/ m<sup>2</sup> 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"-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
<b>Overlevelsestid (måneder)</b>	(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
<b>Progresjonsfri overlevelse (måneder)</b>	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,9	2,9
□ HR (95 % KI)		0,97 (0,82 – 1,16)
<b>Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)</b>	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,3	2,1
□ HR (95 % KI)		0,84 (0,71–0,997)
<b>Respons (n: kvalifisert for respons)</b>	(n=264)	(n=274)
□ Responstrate (%) (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 pemetreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIIB eller IV) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), viste at pemetreksed pluss cisplatin (Intent-to-Treat (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 responstrate var 30,6 % (95 % KI = 27,3-33,9) for pemetreksed 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.

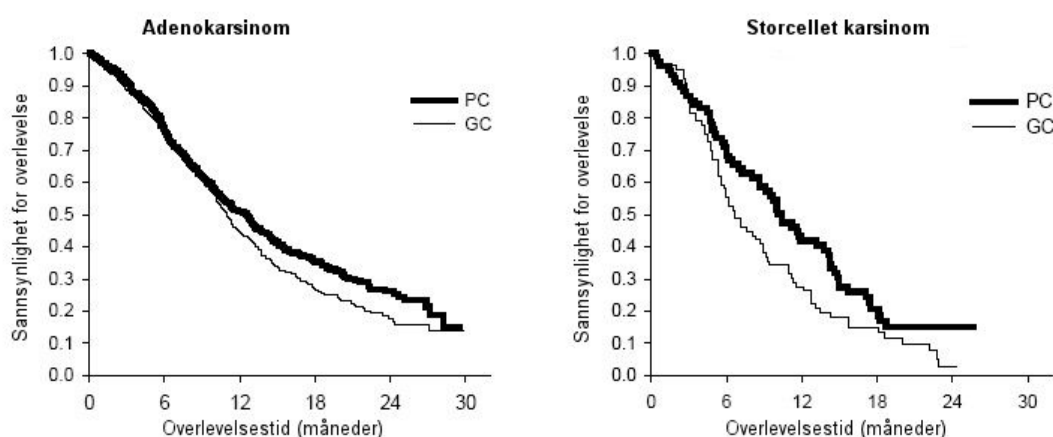
## Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)				Justert hazard-ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	Pemetreksed+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.

<sup>a</sup> 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 pemetreksed pluss cisplatin innen de histologiske undergruppene.

Pasienter behandlet med pemetreksed 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 erytropoietin/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) ikke-småcellet lungekreft (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  $\geq 6$  sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte  $\geq 10$  behandlingssykluser med pemetreksed.

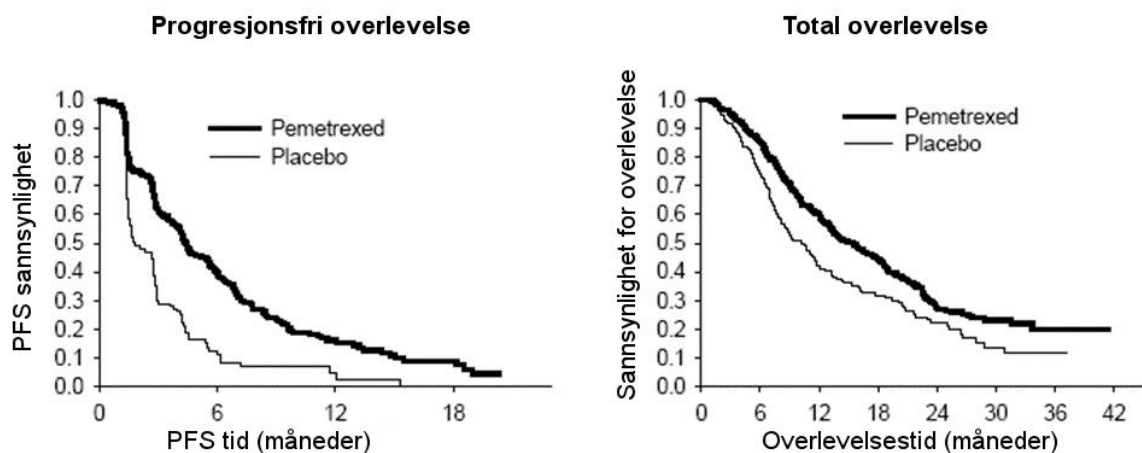
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n=581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Den uavhengige 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

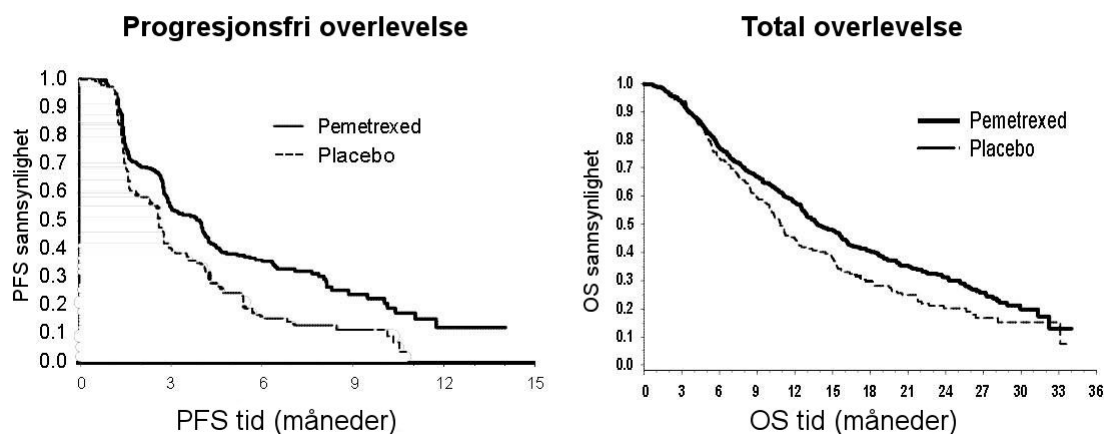
induksjonsterapi til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placeboarmen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjon) behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte  $\geq 6$  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. I 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 pemetreksed i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.2).

## 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/m<sup>2</sup> gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart 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 B<sub>12</sub>-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 befruktningsdyktighet 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

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**

### Uåpnet hetteglass

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 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 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 fortykning er nødvendig.**
4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortyknes 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 forlikelige 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.
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

Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 behandlingssyklusen og i 21 dager etter siste dose pemetreksed. Pasientene skal også gis en intramuskulær injeksjon vitamin B<sub>12</sub> (1000 mikrogram) i løpet av den uken som går forut for første pemetrekseddose, samt en for hver tredje kur deretter. Etterfølgende vitamin B<sub>12</sub> 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  $\geq 1500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplater bør være  $\geq 100\ 000$  celler/mm<sup>3</sup>. Kreatininclearance må være  $\geq 45$  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  $\leq 3$  ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT  $\leq 5$  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.

<b>Tabell 1 - Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – hematologisk toksisitet</b>	
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 <sup>a</sup> , uansett nadir ANC	50 % av forutgående dose (både CIAMBRA og cisplatin)

<sup>a</sup> Disse kriterier oppfylder 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.

<b>Tabell 2 Dosejusteringstabell for CIAMBRA (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – ikke-hematologisk toksisitet<sup>a,b</sup></b>		
	<b>CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup>Unntatt 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.

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

<sup>a</sup>National 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 ikkehematologisk toksisitet av Grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoksisitet av Grad 3 eller 4.

#### *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

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

CIAMBRA skal administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning 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 det absolutte nøytrofiltallet (ANC) er  $\geq 1500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplattetallet er  $\geq 100\,000$  celler/mm<sup>3</sup>. 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 nøytropeni, febril nøytropeni og infeksjon med nøytropeni av Grad 3/4 ble påvist når det ble gitt forbehandling med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>. Derfor skal alle pasienter som behandles med pemetreksed instrueres om å ta folsyre og vitamin B<sub>12</sub> 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 ikkesteroidale anti-inflammatoriske midler (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 INR (International Normalised Ratio) 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**

#### 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 et diende spedbarn 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**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til fatigua (tretthet). Derfor bør pasientene advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette skjer.

### **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

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad for bivirkninger som er rapportert hos > 5 % av 168 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed, og 163 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin monoterapi. I begge behandlingsarmer fikk disse pasientene, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi, fullt tilskudd av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvensestimering: 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).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organ klasse-system	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed/cisplatin		Cisplatin	
			(N=168)		(N=163)	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grad 3-4 (%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grad 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av neutrofile/granulocytter	56,0	23,2	13,5	3,1
		Reduksjon av leukocytter	53,0	14,9	16,6	0,6
		Redusert hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Redusert blodplatetall	23,2	5,4	8,6	0,0
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer	Vanlig	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlig	Sensorisk nevropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanlig	Smaksforstyrrelser	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Øyesykdommer	Vanlig	Konjunktivitt	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oppkast	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitt/faryngitt	23,2	3,0	6,1	0,0
		Kvalme	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Forstoppelse	11,9	0,6	7,4	0,6
	Vanlig	Dyspepsi	5,4	0,6	0,6	0,0
Hud og	Svært	Utslett	16,1	0,6	4,9	0,0

underhudssykdommer	vanlige	Alopesi	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Redusert kreatininclearance**	16,1	0,6	17,8	1,8
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2 for graden av toksisitet, unntatt for begrepet "reduert kreatininclearance"

\*\* som er hentet fra begrepet "andre: nyre/genitalia-urinveier".

\*\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal smaksforstyrrelser og alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for til å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed og cisplatin.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: nyresvikt, infeksjon, pyreksi, febril nøytropeni, økt ASAT, ALAT og GCT, urtikaria og brystmerter.

Klinisk relevant CTC toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter arytmier og motorisk nevropati.

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger som ble rapportert hos  $> 5\%$  av 265 pasienter som ble randomisert til pemetreksed monoterapi med folsyre og vitamin B<sub>12</sub> - tilskudd, og 276 pasienter som ble randomisert til docetaxel monoterapi. Alle pasientene ble diagnostisert med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft og hadde fått forutgående kjemoterapi.

Organklasser-system	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed N=265		Docetaxel N=276	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av nøytrofile/granulocytter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Reduksjon av leukocytter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Redusert hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanlig	Redusert Blodplattetall	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oppkast	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitt/faryngitt	14,7	1,1	17,4	1,1
		Kvalme	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksi	21,9	1,9	23,9	2,5

	Vanlig	Forstoppelse	5,7	0,0	4,0	0,0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt ALAT	7,9	1,9	1,4	0,0
		Økt ASAT	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud og underhudssykdommer	Svært vanlig	Utslett/deskvamasjon	14,0	0,0	6,2	0,0
	Vanlige	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesi	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Tretthet	34,0	5,3	35,9	5,4
	Vanlig	Feber	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2, for hver toksisitetsgrad.

\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

Klinisk relevant CTC-toksitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som var randomisert til pemetreksed omfatter: infeksjon uten nøyтроpeni, febril nøyтроpeni, allergiske reaksjoner/overfølsomhet, økt kreatinin, motorisk nevropati, sensorisk nevropati, erythema multiforme og abdominale smerter.

Klinisk relevant CTC-toksitet rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed omfatter supraventrikulære arytmier.

Klinisk relevant laboratorietoksitet av Grad 3 og Grad 4 var lik i de samlede fase 2-resultatene ved tre pemetreksed monoterapistudier (n=164) og fase 3 pemetreksed monoterapistudien som er beskrevet ovenfor, bortsett fra nøyтроpeni (henholdsvis 12,8 % og 5,3 %) og alanin-aminotransferaseøkning (henholdsvis 15,2 % og 1,9 %). Disse forskjellene var sannsynligvis forårsaket av forskjeller i pasientpopulasjonen, siden fase 2 studiene omfattet både kjemonaive og tungt forbehandlede brystkreftpasienter med levermetastaser og/eller unormale leverfunksjonstester ved baseline.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger vurdert til å være mulig relatert til studielegemidlet, som er rapportert hos  $> 5\%$  av 839 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og pemetreksed, og hos 830 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og gemcitabin.

Alle pasienter mottok studielegemidlene som innledende behandling for lokalavansert eller metastatisk NSCLC, og pasientene i begge behandlingsgrupper fikk fullt supplement med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organklasser-system	Frekvens	Hendelse**	Pemetreksed / cisplatin		Gemcitabin/ cisplatin (N=830)	
			Toksitet Alle grader (%)	Toksitet Grad 3-4 (%)	Toksitet Alle grader (%)	Toksitet Grad 3-4 (%)
Sykdommer i blod og	Svært vanlig	Redusert hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*



		Reduksjon av nøytrofile/	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Reduksjon av leukocytter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Reduserte blodplattetall	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sensorisk nevropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smaksforstyrrelser	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastro-intestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oppkast	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Forstoppelse	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitt/faryngitt	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diaré uten kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanlig	Dyspepsi/halsbrann	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud og underhudssykdommer	Svært vanlig	Alopesi	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanlig	Utslett/deskvamasjon	6,6	0,1	8,0	0,5
Sykdommer i nyre- og urinveier	Svært vanlig	Økt kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-verdier < 0,05 ved sammenligning av pemtreksed/cisplatin mot gemcitabin /cisplatin, Fisher Exact test.

\*\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2.0; NCI 1998 for hver grad av toksisitet.

\*\*\* Ifølge "National Cancer Institute CTC" versjon 2.0; NCI 1998 skal smaksforstyrrelser og alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser der rapportør har antatt en mulig sammenheng med pemtreksed og cisplatin.

Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1$  % og  $\leq 5$  % av pasientene randomisert til behandling med cisplatin og pemtreksed omfatter: økt ASAT, økt ALAT, infeksjon, febril nøytropeni, nyresvikt, pyreksi, dehydrering, konjunktivitt og redusert kreatininclearance.

Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos < 1 % av pasientene randomisert til behandling med cisplatin og pemtreksed omfatter: økt GT, brystmerter, arytmier og motorisk nevropati.

Klinisk relevant toksisitet etter kjønn var tilnærmet lik som i totalpopulasjonen hos pasienter behandlet med pemtreksed pluss cisplatin.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger ansett som mulig relatert til studiemedisin, og som ble rapportert hos > 5 % av de 800 pasientene som ble randomisert til å få

pemetreksed monoterapi og de 402 pasientene som ble randomisert til å få placebo i vedlikeholdsstudien med pemetreksed monoterapi (JMEN: N = 663) og studien med fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling (PARAMOUNT: N = 539). Alle pasientene var diagnostisert med NSCLC stadium IIIB eller IV og hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi. Pasientene i begge studiearmene fikk fullt supplement av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organ- klasse- system	Frekvens*	Hendelse**	Pemetreksed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3- 4(%)	Toksisitet Alle grader (%)	Toksisitet Grader 3-4 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlig	Redusert hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanlige	Reduksjon av	5,8	1,9	0,7	0,2
		Reduksjon av	8,4	4,4	0,2	0,0
Nevrologiske sykdommer	Vanlig	Sensorisk nevropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Gastrointesti- nale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Vanlige	Oppkast	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukositt/ stomatitt	6,8	0,8	1,7	0,0
Sykdomme- r i lever og galleveier	Vanlige	Økt ALAT	6,5	0,1	2,2	0,0
		Økt ASAT	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud og underhuds- sykdommer	Vanlig	Utslett/ deskvamasjon				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj- onsstedet	Svært vanlig	Fatigue (tretthet)	24,1	5,3	10,9	0,7
	Vanlige	Smerte	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ødem	5,6	0,0	1,5	0,0
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlig	Nyresykdom- mer ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Forkortelser: ALAT = alanin aminotransferase; ASAT = aspartat aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum-glutamin-oksalsyreaminotransferase; SGPT = serum-glutamin-pyruvin-aminotransferase.

\* Definisjon av frekvensangivelse: Svært vanlige -  $\geq 10\%$ ; vanlige -  $> 5\%$  og  $< 10\%$ . I denne tabellen ble et avskjæringsnivå på  $5\%$  brukt for inklusjon av alle hendelser der rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

\*\* Refererer til NCI CTCAE-kriterier (Versjon 3.0; NCI 2003) for hver grad av toksisitet. Rapporteringsgrader er i.h.h. til CTCAE versjon 3.0.

\*\*\* Den integrerte bivirkningstabellen kombinerer resultatene fra studiene JMEN (pemetreksed vedlikehold-(N=663)) og PARAMOUNT (fortsettelse av pemetreksedbehandling med pemetreksed vedlikehold (N=539)).

\*\*\*\* Kombinert term som inkluderer økning i serum/blod kreatinin, nedsatt glomerulær filtrasjonshastighet, nyresvikt og andre nyre og urogenitale forhold.

Klinisk relevant CTC-toksisitet av enhver grad som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: febril nøytropeni, infeksjon, redusert platetall, diaré, konstipasjon, alopeci, pruritus/kløe, feber (ved fravær av nøytropeni), overflatesykdom på øyet (inkludert konjunktivitt), økt lakrimasjon, svimmelhet og motorisk nevropati.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: allergisk reaksjon/hypersensitivitet, erythema multiforme, supraventrikulær arytmi og pulmonal emboli.

Sikkerhet ble vurdert for pasienter som var randomisert til pemetreksedbehandling (N=800). Forekomsten av bivirkninger ble vurdert for pasienter som fikk  $\leq 6$  sykluser med pemetreksed vedlikeholdsbehandling (N=519) og sammenlignet med pasienter som fikk  $> 6$  sykluser med pemetreksed (N=281). Økning av bivirkninger (alle grader) ble sett ved lengre eksponering. Det ble observert en signifikant økning i forekomsten av grad 3/4 nøytropeni, som var mulig relatert til legemiddelet i studien, og ble observert ved lengre tids eksponering for pemetreksed ( $\leq 6$  sykluser; 3,3 %,  $>6$  sykluser: 6,4 %:  $p=0,046$ ). Det ble ikke sett noen statistisk signifikant forskjell i andre individuelle bivirkninger grad 3/4/5 ved lengre eksponering.

Tilfeller av alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser, deriblant myokardinfarkt, angina pectoris, cerebrovaskulær hendelse og forbigående iskemisk anfall (TIA) med pemetreksed, har vært mindre vanlig rapportert i kliniske studier, vanligvis når det har vært gitt i kombinasjon med et annet cytotoxisk middel. De fleste pasientene hvor disse hendelsene er rapportert hadde kardiovaskulære risikofaktorer.

Sjeldne tilfeller av hepatitt, potensielt alvorlige, er rapportert i kliniske studier med pemetreksed.

Pancytopeni er rapportert mindre vanlig i kliniske studier med pemetreksed.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av kolitt (inkludert intestinal og rektal blødning, noen ganger fatal, intestinal perforering, intestinal nekrose og typhlitis) hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av interstitiell pneumonitt med nedsatt respirasjonsfunksjon, noen ganger fatal, hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av ødem hos pasienter behandlet med pemetreksed.

I kliniske studier med pemetreksed er øsofagitt/strålingsøsofagitt rapportert mindre vanlig.

I kliniske studier med pemetreksed er sepsis, noen ganger dødelig, rapportert vanlig.

Etter markedsføring er følgende bivirkning rapportert hos pasienter behandlet med pemetreksed:

Hyperpigmentering er rapportert som en vanlig bivirkning.

Det er rapportert mindre vanlig tilfeller av akutt nyresvikt med pemetreksed alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler (se pkt. 4.4). Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose er rapportert etter markedsføring med ukjent frekvens.

Mindre vanlig tilfeller av strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som er strålebehandlet før, under eller etter pemetreksedbehandlingen (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) har blitt rapportert hos pasienter som fikk strålebehandling tidligere (se pkt. 4.4).

Det er rapportert mindre vanlig tilfeller av perifer iskemi som noen ganger har ført til nekrose i ekstremiteter.

Sjeldne tilfeller er rapportert av bulløse tilstander inkludert Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller har vært dødelig.

Immunmediert hemolytisk anemi er sjeldent rapportert hos pasienter som er behandlet med pemetreksed.

Sjeldne tilfeller av anafylaktisk sjokk er rapportert.

Erytematøst ødem, hovedsaklig i nedre ekstremiteter, er rapportert med frekvensen ikke kjent. Infeksiøse og parasittære sykdommer i hud, underhud og/eller subkutant vev er rapportert med frekvensen ikke kjent (f.eks. akutt bakteriell hud-underhudsbetennelse, pseudocellulitt, dermatitt).

#### 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

#### **Norge**

Statens legemiddelverk

Nettside: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

### **4.9 Overdosering**

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polyneuropati 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 pemetreksed.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

CIAMBRA (pemetreksed) 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 pemetreksed 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. Pemetreksed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer transportsystemet og ved membranfolatbindingsprotein transportsystemet. Når den først er i cellen vil pemetreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzyme 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 legemidlet 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 B<sub>12</sub>-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 studiemedisin (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B<sub>12</sub>-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/m<sup>2</sup> 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"-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
<b>Overlevelsestid (måneder)</b>	(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
<b>Progresjonsfri overlevelse (måneder)</b>	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,9	2,9
□ HR (95 % KI)		0,97 (0.82 – 1.16)
<b>Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)</b>	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,3	2,1
□ HR (95 % KI)		0,84 (0,71–0,997)
<b>Respons (n: kvalifisert for respons)</b>	(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 pemetreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIIB eller IV) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), viste at pemetreksed pluss cisplatin (Intent-to-Treat (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 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 pemetreksed 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.

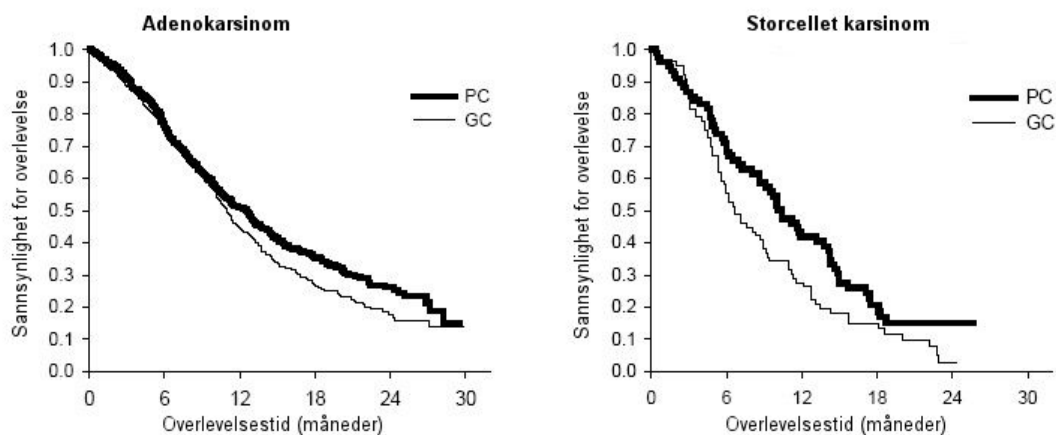
## Effekt av pemtreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

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.

<sup>a</sup> 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 erytropoietin/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 pemtreksed pluss beste støttebehandling (BSC) (n=441) med placebo pluss BSC (n=222) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungekreft (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 pemtreksed 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  $\geq 6$  sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte  $\geq 10$  behandlingssykluser med pemetreksed.

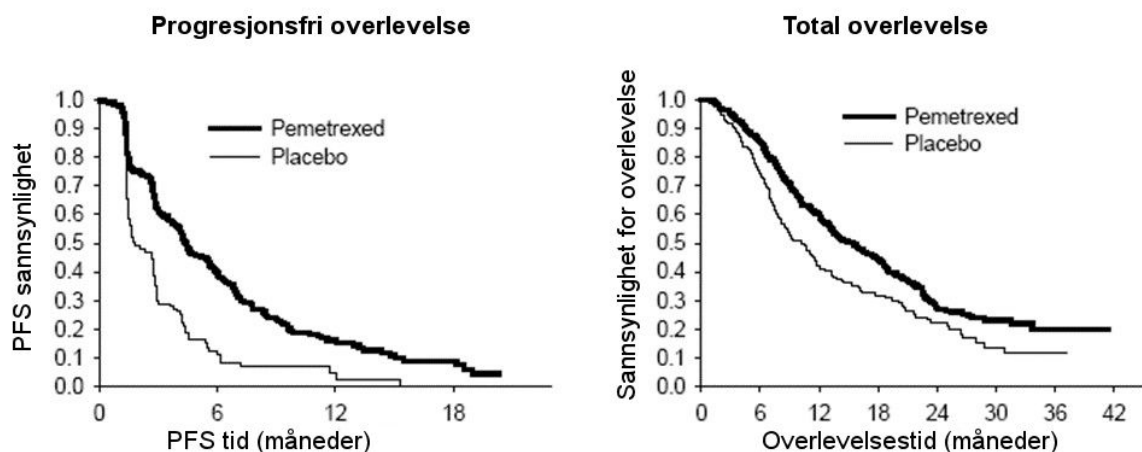
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n=581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Den uavhengige 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



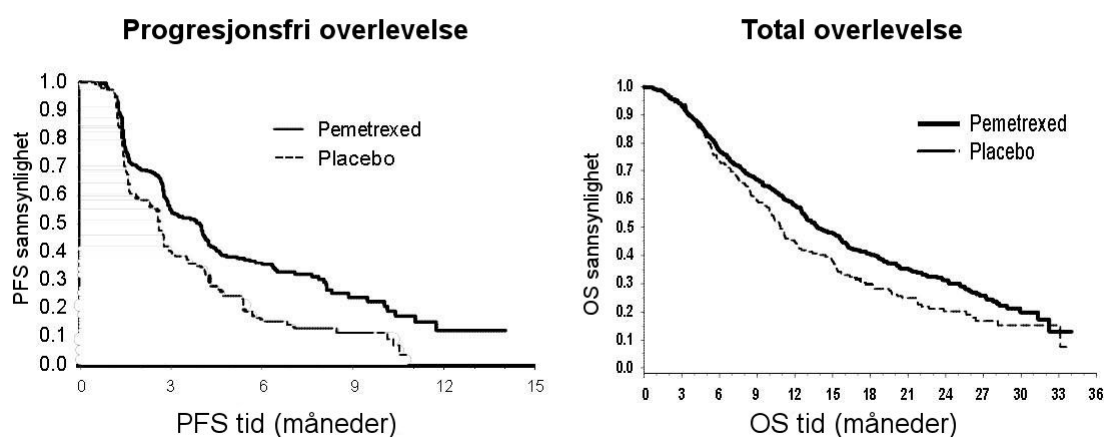
skulle ha en ECOG-performance status på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsterapi til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placebo-armen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt 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  $\geq 6$  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. I 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 pemetreksed i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.2).

## 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/m<sup>2</sup> gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart 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 B<sub>12</sub>-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 befruktningsdyktighet 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

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**

### Uåpnet hetteglass

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 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 forlikelige 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.
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 sikkerhetsoppdateringsrapporter 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)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

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)**

Kun til engangsbruk.  
Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortykning.  
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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**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: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**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)**

Hvert 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)**

Kun til engangsbruk.  
Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortyning.  
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 KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**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: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**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 er ikke egnet til bruk hos barn.

## **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 CIAMBRA-behandlingen.

## **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 B<sub>12</sub> (1000 mikrogram) i løpet av uken før CIAMBRA gis, og deretter omtrent hver 9. uke (tilsvarende 3 kurer med CIAMBRA-behandling). Vitamin B<sub>12</sub> 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 bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)*

Lavt antall hvite blodlegemer

Lavt hemoglobinnivå (anemi)

Lavt antall blodplater

Diaré

Oppkast

Smerter, rødhet, hevelser eller sår i munnen

Kvalme

Manglende matlyst

Tretthet (fatigue)

Hudutslett

Håravfall

Forstoppelse

Følelseløshet

Nyrer: unormale blodprøver

*Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)*

Allergisk reaksjon: hudutslett/sviende eller prikkende følelse

Infeksjon inkludert sepsis

Feber

Dehydrering

Nyresvikt

Hudirritasjon og kløe

Brystmerter

Muskelsvekkelse

Konjunktivitt (betente øyne)

Uvel følelse i magen

Smerter i buken

Smaksforandringer

Lever: unormale blodprøver

Rennende øyne

Økt hudpigmentering

*Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)*

Akutt nyresvikt

Rask hjerterytm

Betennelse i overflaten av spiserøret (øsofagus) har vært sett med CIAMBRA /stråleterapi

Kolitt (tykktarmsbetennelse, som også kan følges av blødninger fra tarm eller endetarm)

Interstitiell pneumonitt (irritasjon av lungens luftblærer)

Ødem (ekstra mye væske i kroppsvæv, som forårsaker hevelse)

Enkelte pasienter har fått hjerteanfall, slag eller ”drypp” når de har fått CIAMBRA, oftest i kombinasjon med annen kreftbehandling.

Pancytopeni – kombinert lave verdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater  
Strålingspneumoni (dannelse av arrvev i lungens luftblærer forbundet med strålebehandling) kan oppstå hos pasienter som har fått stråleterapi enten før, under eller etter CIAMBRA-behandling.  
Smerter i armer og ben, lav temperatur og misfarging er rapportert.  
Blodpropper i lungens blodårer (pulmonal emboli).

*Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)*

Oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) (et hudutslett som ligner alvorlig solforbrenning) som kan oppstå på hud som har blitt utsatt for strålebehandling tidligere, fra dager til år etter strålingen.

Bulløse tilstander (lidelse med blemmer i huden); inkludert Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Immunmediert hemolytisk anemi (antistoffmediert ødeleggelse av røde blodlegemer)

Hepatitt (leverbetennelse).

Anafylaktisk sjokk (alvorlig allergisk reaksjon)

*Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*

Hevelse i ben med smerter og rødhet

Økt urinering

Tørste og økt vanninntak

Hypernatremi – økt natriuminhold i blod

Betennelse i huden med hevelse, smerte og rødhet, hovedsaklig i nedre ekstremiteter

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

#### **Norge**

Statens legemiddelverk

Nettside: [www.legemiddelverket.no/pasientmelding](http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding)

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. 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: Hvert hetteglass inneholder 100 milligram pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

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

Etter tilberedning inneholder oppløsningen 25 mg/ml pemetreksed. Det er nødvendig at helsepersonell foretar videre fortykning 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 pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0  
BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
BG Берлин-Хемп/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950  
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333  
**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070  
**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110  
**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001  
**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00  
**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760  
**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361  
**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301  
**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744  
**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976  
**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801  
**LT** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210  
**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**LV** UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947  
**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
**RO** Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32  
**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A  
**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730  
**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160  
**UK** 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 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. 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.

**VEDLEGG IV**  
**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE**  
**FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**



## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for pemetreksed har CHMP kommet frem til følgende vitenskapelige konklusjoner:

Ved en periodisk regulatorisk gjennomgang av bruken av pemetreksed ble en rekke tilfeller av pigmenteringsforstyrrelser beskrevet med frekvensen vanlig. Data fra originalpreparatet identifiserte 141 tilfeller av pigmenteringslidelser som hyperpigmentering (n=48) og pigmenteringslidelser NEC (*not elsewhere classified*) (n=80), hovedsaklig som mørk eller økt pigmentering. I en rekke tilfeller ble også positiv *de-challenge* og positiv *re-challenge* beskrevet. Dette støttes ytterligere av data fra en klinisk studie. Som resultat av dette er det tilstrekkelig evidens til å anta årsakssammenheng mellom bruken av pemetreksed og hyperpigmentering. Preparatomtalen pkt. 4.8 oppdateres i overensstemmelse med dette og pakningsvedlegget endres tilsvarende.

Flere tilfeller som beskriver cellulitt, pseudocellulitt, dermatitt og hud-underhudsbetennelse er rapportert med frekvensen ikke kjent. 91 tilfeller av cellulitt, 42 tilfeller av dermatitt, 13 tilfeller av hud-underhudsbetennelse og 3 tilfeller av pseudocellulitt er vist i data fra originalpreparatet. Som resultat av dette er det tilstrekkelig evidens til å anta årsakssammenheng mellom bruken av pemetreksed og infeksjøs og ikke-infeksjøs lidelse i hud, underhud og/eller subkutant vev, inkludert akutt bakteriell hud-underhudsbetennelse, cellulitt, pseudocellulitt og dermatitt. Preparatomalten pkt. 4.8 oppdateres i overensstemmelse med dette og pakningsvedlegget endres tilsvarende.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pemetreksed mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder pemetreksed er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).