

**BILAGA 1**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CIAMBRA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter upplösning (se avsnitt 6.6) innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 11 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till nästan vitt, frystorkat pulver.

Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8.

Det upplösta koncentratets osmolalitet ligger mellan 230 och 270 mOsmol/kg.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Malignt pleuramesoteliom

CIAMBRA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.

#### Icke-småcellig lungcancer

CIAMBRA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

CIAMBRA används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte har progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

CIAMBRA används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Administrering av CIAMBRA får endast ske under övervakning av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

## Dosering

### CIAMBRA i kombination med cisplatin

Den rekommenderade dosen av CIAMBRA är 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna skall behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatin-infusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatins produktresumé).

### CIAMBRA som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

### Premedicinering

För att minska incidensen och allvarlighetsgraden av hudreaktioner skall en kortikosteroid ges dagen före, samma dag och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna skall inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra skall intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra skall sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna skall också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B<sub>12</sub> (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B<sub>12</sub>-injektioner kan ges samma dag som pemetrexed.

### Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande differential- och trombocyträkning, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall blodkemiprova tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är  $\geq 1500 /\text{mm}^3$  och trombocyter  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ . Kreatininclearance skall vara  $\geq 45$  ml/min.

Totalbilirubin skall vara  $\leq 1,5$  gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara  $\leq 3$  gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är  $\leq 5$  gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumörens engagemang i levern.

### Dosanpassning

Dosanpassning skall vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen skall behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av CIAMBRA och för kombinationsbehandling med cisplatin.

| <b>Tabell 1 – Dosanpassning för CIAMBRA (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Hematologisk toxicitet</b>               |   |
|--|---|
| Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter < 500/mm <sup>3</sup> och lägsta värde på trombocyter ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>            | 75 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter                             | 75 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> med blödning <sup>a</sup> , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter | 50 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |

<sup>a</sup>I överensstämmelse med definitionen på ≥CTC grad 2 med blödning enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet ≥grad 3 (undantaget neurotoxicitet) skall CIAMBRA inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| <b>Tabell 2 – Dosanpassning för CIAMBRA (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet <sup>a, b</sup></b> |                                       |   |
|---|---------------------------------------|---|
|   | <b>CIAMBRA-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositis   | 75 % av tidigare dos                  | 75 % av tidigare dos                    |
| Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4   | 75 % av tidigare dos                  | 75 % av tidigare dos                    |
| Mukositis, grad 3 eller 4   | 50 % av tidigare dos                  | 100 % av tidigare dos                   |

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v.2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup>Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet rekommenderas att dosen för CIAMBRA och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

| <b>Tabell 3 – Dosanpassning för CIAMBRA (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet</b> |                                       |   |
|--|---------------------------------------|---|
| <b>CTC<sup>a</sup> grad</b>  | <b>CIAMBRA-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0–1  | 100 % av tidigare dos                 | 100 % av tidigare dos                   |
| 2  | 100 % av tidigare dos                 | 50 % av tidigare dos                    |

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v.2.0; NCI 1998)

Behandling med CIAMBRA skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

### *Äldre*

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av CIAMBRA för en pediatrik population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

### *Patienter med försämrad njurfunktion (Standard Cockcroft and Gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod)*

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance  $\geq 45$  ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför skall dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med försämrad leverfunktion*

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t.ex. bilirubinvärde  $> 1,5$  gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde  $> 3,0$  gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller  $> 5,0$  gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

### Administreringsätt

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av CIAMBRA, se avsnitt 6.6

CIAMBRA bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. För anvisningar om beredning och spädning av CIAMBRA före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till  $\geq 1\,500\text{ mm}^3$  och antalet trombocyter återgår till  $\geq 100\,000\text{ mm}^3$ . Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila leukocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B<sub>12</sub> hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B<sub>12</sub> profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte har förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance < 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed, i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienter bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

Effekten på pemetrexed av vätskeansamling som pleurautgjutning eller ascites är inte helt utredd. En fas 2-studie med pemetrexed på 31 patienter med solida tumörer och stabil vätskeansamling visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör övervägas före pemetrexedbehandlingen, men är inte nödvändig.

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför skall patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

Fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen. Dessa patienter bör ges särskild uppmärksamhet och användning av andra strålningssensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

Fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer skall användas med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t.ex. probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen  $> 1\ 600$  mg per dag) och acetylsalicylsyra ( $\geq 1,3$  g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför skall försiktighet iaktas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t.ex. ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAIDs med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, skall samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro*-studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

### Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR (International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia. Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinal sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan ge genetiska skador. Köns mogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övervägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

### Amning

Det är inte känt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna skall därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositis och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

### Lista över biverkningar i tabellformat

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 168 patienter med mesoteliom, som randomiserats att erhålla cisplatin och pemetrexed, och 163 patienter med mesoteliom som randomiserats till att erhålla enbart cisplatin. I båda behandlingsarmarna intog de kemoterapinaiva patienterna full dos av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.



| Organsystem  | Frekvens          | Biverkning*                          | Pemetrexed/cisplatin<br>(n = 168)  |                              | Cisplatin<br>(n = 163)                          |                              |
|--|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|
|  |                   |                                      | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)              | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) |
|  |                   |                                      | Blodet och<br>lymfsystemet         | Mycket<br>vanliga            | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 56,0                         |
| Nedgång i antal<br>leukocyter  | 53,0              | 14,9                                 | 16,6                               |                              | 0,6   |                              |
| Minskning av<br>hemoglobin   | 26,2              | 4,2                                  | 10,4                               |                              | 0,0   |                              |
| Nedgång i antal<br>trombocyter   | 23,2              | 5,4                                  | 8,6                                |                              | 0,0   |                              |
| Metabolism<br>och nutrition  | Vanliga           | Dehydrering                          | 6,5                                | 4,2                          | 0,6   | 0,6                          |
| Centrala<br>och<br>perifera<br>nervsystemet                                  | Mycket<br>vanliga | Sensorisk<br>neuropati               | 10,1                               | 0,0                          | 9,8   | 0,6                          |
|  | Vanliga           | Smak-<br>förändring                  | 7,7                                | 0,0***                       | 6,1   | 0,0***                       |
| Ögon   | Vanliga           | Konjunktivit                         | 5,4                                | 0,0                          | 0,6   | 0,0                          |
| Magtarm<br>-kanalen  | Mycket<br>vanliga | Diarré                               | 16,7                               | 3,6                          | 8,0   | 0,0                          |
|  |                   | Kräkningar                           | 56,5                               | 10,7                         | 49,7  | 4,3                          |
|  |                   | Stomatit/<br>faryngit                | 23,2                               | 3,0                          | 6,1   | 0,0                          |
|  |                   | Illamående                           | 82,1                               | 11,9                         | 76,7  | 5,5                          |
|  |                   | Anorexi                              | 20,2                               | 1,2                          | 14,1  | 0,6                          |
|  |                   | Förstoppning                         | 11,9                               | 0,6                          | 7,4   | 0,6                          |
|  | Vanliga           | Dyspepsi                             | 5,4                                | 0,6                          | 0,6   | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad  | Mycket<br>vanliga | Hudutslag                            | 16,1                               | 0,6                          | 4,9   | 0,0                          |
|  |                   | Alopeci                              | 11,3                               | 0,0***                       | 5,5   | 0,0***                       |
| Njurar<br>och<br>urinvägar   | Mycket<br>vanliga | Kreatinin-<br>förhöjning             | 10,7                               | 0,6                          | 9,8   | 1,2                          |
|  |                   | Minskatkrea-<br>tininclearanc<br>e** | 16,1                               | 0,6                          | 17,8  | 1,8                          |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administrerings-<br>stället | Mycket<br>vanliga | Trötthet                             | 47,6                               | 10,1                         | 42,3  | 9,2                          |

\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2 utom för termen "minskat kreatininclearance"

\*\* vilken ingår i CTC-termen ”renal/genitourinary other”.

\*\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smaförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: njursvikt, infektion, pyrexia, neutropeni med feber, förhöjt ASAT, ALAT och GT, urtikaria och bröstsmärta. Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar arytmier och motorisk neuropati.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 265 patienter som randomiserats till att erhålla pemetrexed enbart, med tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>, och 276 patienter som randomiserats till att enbart erhålla docetaxel. Alla patienter hade diagnosen lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och hade tidigare erhållit kemoterapi.

| Organsystem                   | Frekvens          | Biverkning*                                     | Pemetrexed<br>(n = 265)         |                                 | Docetaxel<br>(n = 276)             |                                 |
|-------------------------------|-------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                               |                   |   | Toxicitet<br>alla grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad<br>3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad<br>3-4<br>(%) |
| Blodet<br>och<br>lymfsystemet | Mycket<br>vanliga | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 10,9                            | 5,3                             | 45,3                               | 40,2                            |
|                               |                   | Nedgång i antal<br>leukocyter                   | 12,1                            | 4,2                             | 34,1                               | 27,2                            |
|                               |                   | Minskning av<br>hemoglobin                      | 19,2                            | 4,2                             | 22,1                               | 4,3                             |
|                               | Vanliga           | Nedgån<br>g i antal<br>tromboc<br>yter          | 8,3                             | 1,9                             | 1,1                                | 0,4                             |
| Mag-tarm<br>kanalen           | Mycket<br>vanliga | Diarré  | 12,8                            | 0,4                             | 24,3                               | 2,5                             |
|                               |                   | Kräkningar                                      | 16,2                            | 1,5                             | 12,0                               | 1,1                             |
|                               |                   | Stomatit/<br>faryngit                           | 14,7                            | 1,1                             | 17,4                               | 1,1                             |
|                               |                   | Illamående                                      | 30,9                            | 2,6                             | 16,7                               | 1,8                             |
|                               |                   | Anorexi   | 21,9                            | 1,9                             | 23,9                               | 2,5                             |
|                               | Vanliga           | Förstoppning                                    | 5,7                             | 0,0                             | 4,0                                | 0,0                             |
| Lever och<br>gallvägar        | Vanliga           | ALAT-<br>förhöjning                             | 7,9                             | 1,9                             | 1,4                                | 0,0                             |
|                               |                   | ASAT-<br>förhöjning                             | 6,8                             | 1,1                             | 0,7                                | 0,0                             |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad | Mycket<br>vanliga | Utslag/<br>deskvamation                         | 14,0                            | 0,0                             | 6,2                                | 0,0                             |
|                               | Vanliga           | Klåda   | 6,8                             | 0,4                             | 1,8                                | 0,0                             |
|                               |                   | Alopeci   | 6,4                             | 0,4***                          | 37,7                               | 2,2***                          |

|   |                |          |      |     |      |     |
|---|----------------|----------|------|-----|------|-----|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Trötthet | 34,0 | 5,3 | 35,9 | 5,4 |
|   | Vanliga        | Feber    | 8,3  | 0,0 | 7,6  | 0,0 |

\*Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2

\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1$  % och  $\leq 5$  % av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: infektion utan neutropeni, neutropeni med feber, allergisk reaktion/överkänslighet, ökning av kreatinin, motorisk neuropati, sensorisk neuropati, erythema multiforme och buksmärta.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar supraventikulär arytmi.

De kliniskt relevanta laboratorievärdena med toxicitetsgrad 3 och 4 var jämförliga för det sammanlagda resultatet av de tre fas 2-studierna (n = 164) med pemetrexed enbart och den ovan beskrivna fas 3-studien med pemetrexed enbart, med undantag av neutropeni (12,8 % respektive 5,3 %) och alaninaminotransferasförhöjning (15,2 % respektive 1,9 %). Dessa skillnader berodde sannolikt på olikheter i patientpopulationen, då fas 2-studierna omfattade både kemoterapinaiva och kraftigt förbehandlade bröstcancerpatienter med förekomst av levermetastaser och/eller onormala leverfunktionsvärden vid studiestart.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos > 5 % av 839 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och pemetrexed och 830 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och gemcitabin. Alla patienter fick studiebehandlingen som initial behandling för lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

| Organsystem  | Frekvens          | Biverkning**                                    | Pemetrexe<br>d/cisplatin<br>(n = 839) |                              | Gemcitabin/<br>cisplatin<br>(n = 830) |                              |
|--|-------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|  |                   |   | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)    | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)    | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) |
| Blodet och<br>lymfsystemet   | Mycket<br>vanliga | Minskning av<br>hemoglobin                      | 33.0*                                 | 5.6*                         | 45.7*                                 | 9.9*                         |
|  |                   | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 29.0*                                 | 15.1*                        | 38.4*                                 | 26.7*                        |
|  |                   | Nedgång i antal<br>leukocyter                   | 17,8                                  | 4.8*                         | 20,6                                  | 7.6*                         |
|  |                   | Nedgång i antal<br>trombocyter                  | 10.1*                                 | 4.1*                         | 26.6*                                 | 12.7*                        |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet                                     | Vanliga           | Sensorisk<br>neuropati                          | 8.5*                                  | 0.0*                         | 12.4*                                 | 0.6*                         |
|  |                   | Smakförändring                                  | 8,                                    | 0.0***                       | 8,9                                   | 0.0***                       |
| Mag-<br>tarmkanalen  | Mycket<br>vanliga | Illamående                                      | 56,1                                  | 7.2*                         | 53,4                                  | 3.9*                         |
|  |                   | Kräkningar                                      | 39,7                                  | 6,1                          | 35,5                                  | 6,1                          |
|  |                   | Anorexi   | 26,6                                  | 2.4*                         | 24,2                                  | 0.7*                         |
|  |                   | Förstoppning                                    | 21,0                                  | 0,8                          | 19,5                                  | 0,4                          |
|  |                   | Stomatit/<br>faryngit                           | 13,5                                  | 0,8                          | 12,4                                  | 0,1                          |
|  |                   | Diarré utan<br>kolostomi                        | 12,4                                  | 1,3                          | 12,8                                  | 1,6                          |
|  | Vanliga           | Dyspepsi/<br>halsbränna                         | 5,<br>2                               | 0,1                          | 5,9                                   | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad  | Mycket<br>vanliga | Alopeci   | 11.9*                                 | 0***                         | 21.4*                                 | 0.5***                       |
|  | Vanliga           | Utslag/<br>deskvamation                         | 6,<br>6                               | 0,1                          | 8,0                                   | 0,5                          |
| Njurar och<br>urinvägar  | Mycket<br>vanliga | Kreatinin-<br>förhöjning                        | 10.1*                                 | 0,8                          | 6.9*                                  | 0,5                          |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administrerings-<br>stället | Mycket<br>vanliga | Trötthet  | 42,7                                  | 6,7                          | 44,9                                  | 4,9                          |

\* P-värden < 0,05 vid jämförelse mellan pemetrexed/cisplatin och gemcitabin/cisplatin vid användning av Fishers Exact test.

\*\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998)

\*\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smakförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: ASAT-förhöjning, ALAT-förhöjning, infektion, neutropeni med feber, njursvikt, pyrexia, dehydrering, konjunktivit och minskad kreatininclearance. Kliniskt relevant toxicitet som rapporterats hos  $< 1\%$  av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: GT-förhöjning, bröstsmärta, arytmier och motorisk neuropati.

Kliniskt relevant toxicitet med avseende på kön var hos patienter som fick pemetrexed plus cisplatin liknande den som sågs hos populationen som helhet.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos  $> 5\%$  av de 800 patienter som randomiserats till att erhallå enbart pemetrexed och de 402 patienter som randomiserats till att erhallå placebo i underhållsstudien med enbart pemetrexed (JMEN; N = 663) och fortsättningsstudien av pemetrexedunderhållsbehandling (PARAMOUNT ; N = 539). Alla patienterna hade diagnosen icke-småcellig lungcancer (Stage IIIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

| Organsystem  | Frekvens*         | Biverkning**                 | Pemetrexed***<br>(n = 800)      |                              | Placebo***<br>(n = 402)            |                              |
|--|-------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
|  |                   |                              | Toxicitet<br>alla grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) |
| Blodet och<br>lymfsystemet                                     | Mycket<br>vanliga | Sänkt<br>hemoglobin          | 18,0                            | 4,5                          | 5,2                                | 0,5                          |
|  | Vanliga           | Minskat antal<br>leukocyter  | 5,8                             | 1,9                          | 0,7                                | 0,2                          |
|  |                   | Minskat antal<br>neutrofiler | 8,4                             | 4,4                          | 0,2                                | 0,0                          |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet                       | Vanliga           | Sensorisk<br>neuropati       | 7,4                             | 0,6                          | 5,0                                | 0,2                          |
| Mag-<br>tarmkanalen  | Mycket<br>vanliga | Illamående                   | 17,3                            | 0,8                          | 4,0                                | 0,2                          |
|  |                   | Anorexi                      | 12,8                            | 1,1                          | 3,2                                | 0,0                          |
|  | Vanliga           | Kräkningar                   | 8,4                             | 0,3                          | 1,5                                | 0,0                          |
|  |                   | Mukosit/<br>stomatit         | 6,8                             | 0,8                          | 1,7                                | 0,0                          |
| Lever och<br>gallvägar   | Vanliga           | Förhöjt<br>ALAT (GPT)        | 6,5                             | 0,1                          | 2,2                                | 0,0                          |
|  |                   | Förhöjt<br>ASAT (GOT)        | 5,9                             | 0,0                          | 1,7                                | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                                  | Vanliga           | Utslag/<br>deskvamation      | 8,1                             | 0,1                          | 3,7                                | 0,0                          |
|  |                   |                              |                                 |                              |                                    |                              |
| Allmänna symtom<br>och/eller symtom<br>vid<br>administrerings- | Mycket<br>vanliga | Trötthet                     | 24,1                            | 5,3                          | 10,9                               | 0,7                          |
|  | Vanliga           | Smärta                       | 7,6                             | 0,9                          | 4,5                                | 0,0                          |
|  |                   | Ödem                         | 5,6                             | 0,0                          | 1,5                                | 0,0                          |
| Njurar och<br>urinvägar  | Vanliga           | Njursjukdomar*<br>***        | 7,6                             | 0,9                          | 1,7                                | 0,0                          |

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NC I = National Cancer Institute; GOT = glutaminsyra-oxalättiksyraaminotransferas; GPT = glutaminsyra-pyruvatsyraaminotransferas.

\* Definition av frekvensangivelser: Mycket vanliga -  $\geq 10\%$ , vanliga -  $> 5\%$  och  $< 10\%$ . I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos  $> 5\%$ .

\*\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTCAE (version 3.0; NCI 2003).

Rapporteringsfrekvensen som anges är enligt CTCAE version 3.0.

\*\*\* Den integrerade biverkningstabellen kombinerar resultaten från JMEN-studien av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 663) och PARAMOUNT-fortsättningsstudie av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 539).

\*\*\*\* Kombinerad term som inkluderar förhöjt serum-/blodkreatinin, reducerad glomerulär filtrationshastighet, njursvikt och andra njur-/urogenitala symtom.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: neutropeni med feber, infektion, nedgång i antal trombocyter, diarré, förstoppning, alopeci, klåda, feber (utan neutropeni), yttlig okulär sjukdom (inkluderande konjunktivit), ökad lakrimation, yrsel och motorisk neuropati.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $< 1\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: allergisk reaktion/överkänslighet, erythema multiforme, supraventrikulär arytm och lungemboli.

Säkerheten utvärderades för patienter som randomiserades till att få pemetrexed (N = 800). Incidens biverkningar jämfördes för patienter som fått 6 eller färre cykler av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 519) och patienter som fått mer än 6 cykler av pemetrexed (N = 281). En ökning av antal biverkningar (alla grader) observerades vid längre tids exponering. En signifikant ökning av incidensen av grad 3–4 neutropeni, med möjligt samband med läkemedlet, observerades vid längre tids exponering för pemetrexed ( $\leq 6$  cykler: 3,3 %,  $> 6$  cykler: 6,4 %:  $p = 0,046$ ). Ingen statistiskt signifikant skillnad i andra biverkningar av grad 3–5 konstaterades för enskilda patienter, vid längre tids exponering.

Allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i de kliniska studierna med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats tillsammans med andra cytotoxiska läkemedel. Dessa händelser har inkluderat hjärtinfarkt, angina pectoris, plötsligt uppträdande skadliga cerebrovaskulära händelser och transitorisk ischemisk attack. De flesta av dessa patienter hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

Sällsynta fall av leverskada, potentiellt allvarliga, har rapporterats i kliniska studier med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av pancytopeni har rapporterats i de kliniska studierna med pemetrexed.

I kliniska studier har mindre vanliga fall av kolit (inkluderande intestinal och rektal blödning, ibland med dödlig utgång, tarmperforation, intestinal nekros och tyflit) rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av interstitiell pneumonit med respiratorisk insufficiens, ibland med dödlig utgång, har rapporterats i de kliniska studierna hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Esofagit/strålningsesofagit har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Sepsis, i några fall fatal, har rapporterats som en vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Under säkerhetsövervakningen efter marknadsföringen har följande biverkningar rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed:

Hyperpigmentering har rapporterats som vanligt förekommande.

Mindre vanliga fall av akut njursvikt har rapporterats med pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika (se avsnitt 4.4). Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros har rapporterats efter godkännandet för försäljning med okänd frekvens.

Mindre vanliga fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemextrexedbehandlingen (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som tidigare fått strålbehandling (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga fall av perifer ischemi som ibland kan leda till extremitetsnekros har rapporterats.

Sällsynta fall av vesikulära tillstånd har rapporterats i form av Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som var fatala i några fall.

Immunmedierad hemolytisk anemi har rapporterats sällsynt hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Sällsynta fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Erytematösa ödem, huvudsakligen i de nedre extremiteterna, har rapporterats med okänd frekvens. Infektiösa och icke-infektiösa sjukdomar i dermis, hypodermis och/eller subkutan vävnad har rapporterats med okänd frekvens (t ex akut bakteriell dermo-hypodermis, pseudocellulit, dermatit).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

#### **Sverige**

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### **4.9 Överdoser**

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukositis förekomma. I händelse av misstänkt överdos skall patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödjande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

*In vitro*-studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo*-biosyntes av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet folylglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

#### Klinisk effekt

##### Mesoteliom

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken pemetrexed plus cisplatin jämfördes med cisplatin, på kemoterapi-naiva patienter med malignt pleuramesoteliom, har visat att patienter som behandlats med pemetrexed och cisplatin hade en kliniskt betydelsefull överlevnadsfördel på 2,8 månader (median) jämfört med patienter som fick enbart cisplatin.

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B<sub>12</sub> infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserad och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub> under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

#### Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom

| Effektparameter   | Randomiserade och behandlade patienter |                        | Patienter med komplett vitaminsubstitution |                        |
|---|--|------------------------|--|------------------------|
|   | pemetrexed / cisplatin<br>(n = 226)    | cisplatin<br>(n = 222) | pemetrexed / cisplatin<br>(n = 168)        | cisplatin<br>(n = 163) |
| Total överlevnad i månader (median)<br>(95 % KI)          | 12,1<br>(10,0–14,4)                    | 9,3<br>(7,8–10,7)      | 13,3<br>(11,4–14,9)                        | 10,0<br>(8,4–11,9)     |
| Log Rank p-värde*   | 0,020                                  |                        | 0,051                                      |                        |
| Tid till tumörprogression i månader<br>(median) (95 % KI) | 5,7<br>(4,9–6,5)                       | 3,9<br>(2,8–4,4)       | 6,1<br>(5,3–7,0)                           | 3,9<br>(2,8–4,5)       |
| Log Rank p-värde*   | 0,001                                  |                        | 0,008                                      |                        |
| Tid till behandlingsvikt i månader<br>(95 % KI)           | 4,5<br>(3,9–4,9)                       | 2,7<br>(2,1–2,9)       | 4,7<br>(4,3–5,6)                           | 2,7<br>(2,2–3,1)       |
| Log Rank p-värde*   | 0,001                                  |                        | 0,001                                      |                        |
| Total responsfrekvens**<br>(95 % KI)                      | 41,3 %<br>(34,8–48,1)                  | 16,7 %<br>(12,0–22,2)  | 45,5 %<br>(37,8–53,4)                      | 19,6 %<br>(13,8–26,6)  |
| Fishers exakta p-värde*                                   | < 0,001                                |                        | < 0,00                                     |                        |

Förkortning: KI = konfidensintervall

\*p-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

\*\*I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (N = 225) och patienter med komplett tillägg (N = 167)

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) i jämförelse med cisplatin-armen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades även. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.



Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 500 mg/m<sup>2</sup> har studerats på 64 kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

#### Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat population n = 283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n = 288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed. En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (n = 399, 9,3 mot 8,0 månader, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande) = 0,78; 95 % KI = 0,61–1,00, p = 0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (n = 172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR = 1,56; 95 % KI = 1,08–2,26, p = 0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata (total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid) för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (n = 41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (n = 540).

#### **Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT-population**

|  | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b>  |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>Överlevnadstid (månader)</b>                  | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 8,3               | 7,9               |
| □ 95 % KI för median                             | (7,0–9,4)         | (6,3–9,2)         |
| □ HR   |                   | 0,99              |
| □ 95 % KI för HR                                 |                   | (0,82–1,20)       |
| □ Non-inferiority p-värde (HR)                   |                   | 0,226             |
| <b>Progressionsfri överlevnadstid (månader)</b>  | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 2,9               | 2,9               |
| □ HR (95 % KI)                                   |                   | 0,97 (0,82–1,16)  |
| <b>Tid till behandlingsvikt (TTTF - månader)</b> | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 2,3               | 2,1               |
| □ HR (95 % KI)                                   |                   | 0,84 (0,71–0,997) |
| <b>Respons (n: kvalificerad för respons)</b>     | (n = 264)         | (n = 274)         |
| □ Responsfrekvens (%) (95 % KI)                  | 9,1 (5,9–13,2)    | 8,8 (5,7–12,8)    |
| □ Stabil sjukdom (%)                             | 45,8              | 46,4              |

Förkortningar: KI = konfidensintervall, HR = riskförhållande, ITT = intent to treat, n = total populationsstorlek.

#### Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 0,94; 95 % KI 0,84–1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrex och cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94–1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3–33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0–31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

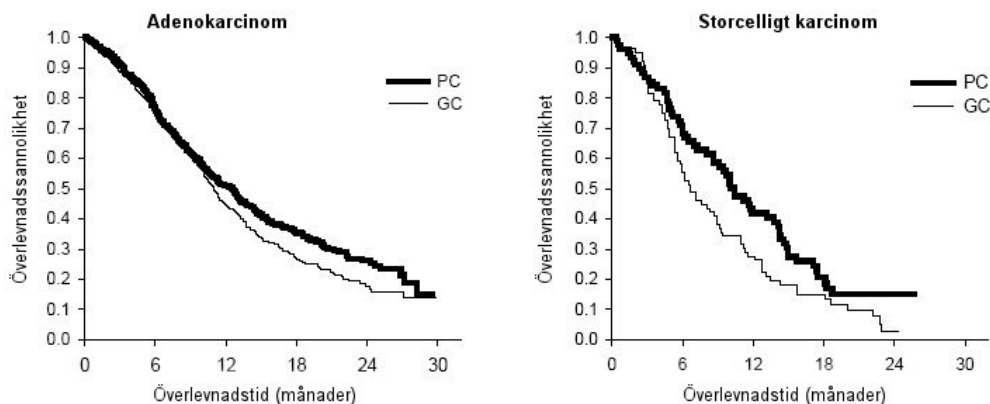
### Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

| ITT-population och histologisk undergrupp | Total överlevnadstid i månader |         |                        |         | Justerat riskförhållande (HR) (95 % KI) | p-värde (översläshet) |
|---|--------------------------------|---------|------------------------|---------|---|-----------------------|
|   | Median (95% KI)                |         | Median (95% KI)        |         |   |                       |
|   | Pemetrexed + cisplatin         | n       | Gemcitabin + cisplatin | n       |   |                       |
| ITT-population (n = 1725)                 | 10,3<br>(9,8–11,2)             | n = 862 | 10,3<br>(9,6–10,9)     | n = 863 | a<br>0,94                               | 0,259                 |
| Adenokarcinom (N = 847)                   | 12,6<br>(10,7–13,6)            | n = 436 | 10,9<br>(10,2–11,9)    | n = 411 | 0,84<br>(0,71–0,99)                     | 0,033                 |
| Storcellig cancer (N = 153)               | 10,4<br>(8,6–14,1)             | n = 76  | 6,7<br>(5,5–9,0)       | n = 77  | 0,67<br>(0,48–0,96)                     | 0,027                 |
| Annan (N = 252)                           | 8,6<br>(6,8–10,2)              | n = 106 | 9,2<br>(8,1–10,6)      | n = 146 | 1,08<br>(0,81–1,45)                     | 0,586                 |
| Skivepitelcellscancer                     | 9,4<br>(8,4–10,2)              | n = 244 | 10,8<br>(9,5–12,1)     | n = 229 | 1,23<br>(1,00–1,51)                     | 0,050                 |

Förkortningar: KI = konfidensintervall, ITT = intent to treat, n = total populationsstorlek.

<sup>a</sup> Statistiskt signifikant för non-inferiority, med hela konfidensintervallet för HR långt under 1.17645 non-inferiority marginal ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan Meier-diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på säkerhetsprofilen för pemetrexed plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %,  $p < 0,001$ ) och trombocytttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Patienterna krävde även mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mot 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mot 6,1 %,  $p = 0,004$ ) och järnpreparat (4,3 % mot 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling

#### *JMEN*

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) (n = 441) med placebo plus BSC (n = 222) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

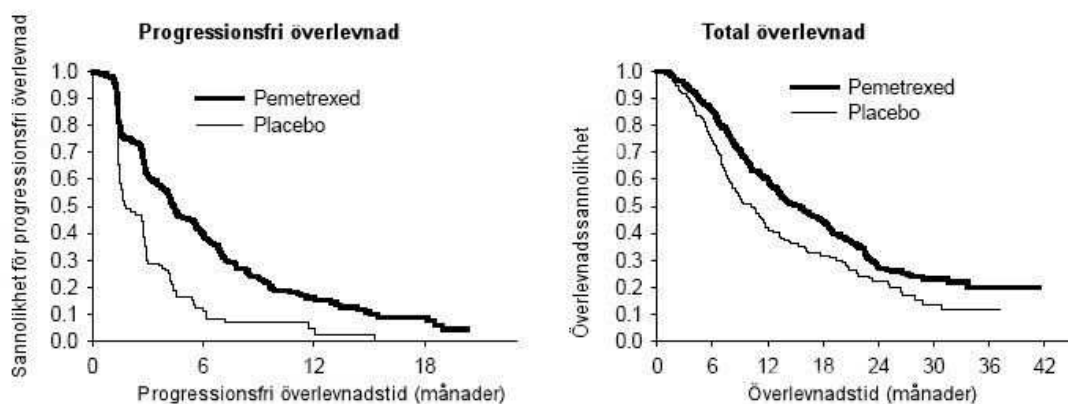
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande = 0,60, 95 % KI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen (n = 663) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65–0,95,  $p = 0,01192$ ).

I överensstämmelse med andra studier med pemetrexed observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga canceren. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n = 430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37–0,60,  $p = 0,00001$ ). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n = 481) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed-armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen av pemetrexed inom de histologiska undergrupperna.

**JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:**



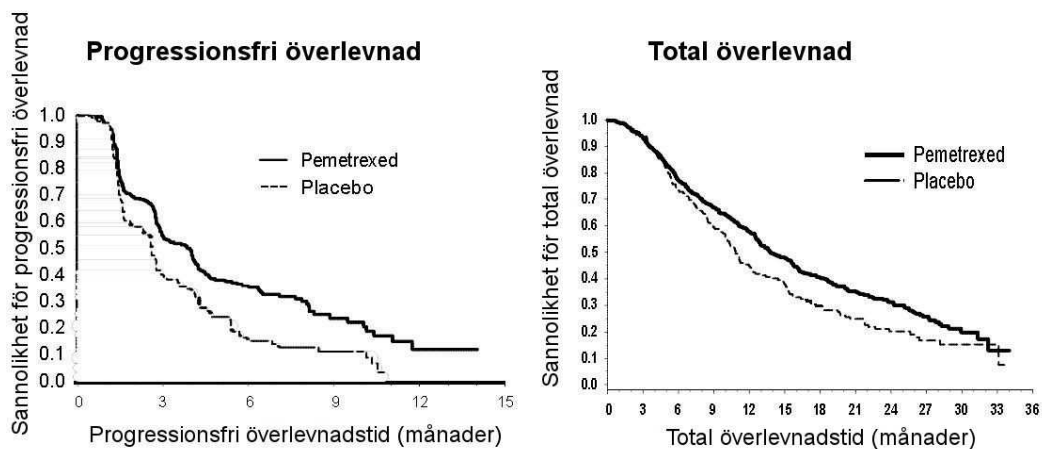
### PARAMOUNT

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n = 359) med placebo plus BSC (n = 180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9 % helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9 % stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingens) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1 %) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) riskförhållande = 0,64, 95 % KI: 0,51–0,81, p = 0,0002). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. För randomiserade patienter, var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS, mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling, 6,9 månader i pemetrexed-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47–0,74)

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96, p = 0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7 % av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktions svar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64–0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3% för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexedunderhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)**



Säkerhetsprofilen för pemetrexedunderhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatriiska populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m<sup>2</sup> under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9l/m<sup>2</sup>. Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % av plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70–90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transport er 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min).

Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas ej av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B<sub>12</sub> påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av pemetrexed till dräktiga möss resulterade i nedsatt fetal livsduglighet, minskad fostervikt, ofullständig förbening av vissa skelettdelar och kluven gom.

Administrering av pemetrexed till hanmöss resulterade i reproduktionstoxiska effekter som reducerat fertilitetstal och testikelatrofi. I en studie på beaglehund observerades efter intravenös bolusinjektion i 9 månader effekter på testiklarna (degeneration/nekros av sädesepitelet). Detta tyder på att pemetrexed kan försämra fertiliteten hos män. Fertiliteten hos honor har inte undersökts.

Pemetrexed var inte mutagent, varken i *in vitro*-kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster eller i Ames test. Pemetrexed har visat sig vara klastogent i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Studier för att bedöma den karcinogena potentialen av pemetrexed har inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E 421)

Saltsyra (pH-justering)

Natriumhydroxid (pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för infusionslösningen av pemetrexed vid 2–8 °C eller 15–25 °C. Det upplösta koncentratet skall användas omedelbart för att bereda infusionslösningen. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall infusionslösningen användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C eller 15–25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Oöppnad injektionsflaska

Det finns inga särskilda förvaringsanvisningar för detta läkemedel.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock.

Injektionsflaskan är innesluten i en plasthylsa i krympplast. Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Förpackning med 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

1. Använd aseptisk teknik vidd upplösning och ytterligare spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av CIAMBRA som behövs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Upplös pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) med 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg

från färglös till gul eller gröngul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Den upplösta lösningens pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**

4. Den valda volymen upplöst pemetrexedlösning ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar som invändigt är belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor som innehåller kalcium, inklusive infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

**Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:** Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iaktas vid hantering och beredning av infusionslösningar som innehåller pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av extravasation av pemetrexed har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1055/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2 december 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CIAMBRA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter upplösning (se avsnitt 6.6) innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 54 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till nästan vitt, frystorkat pulver.

Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8.

Det upplösta koncentratets osmolalitet ligger mellan 230 och 270 mOsmol/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Malignt pleuramesoteliom

CIAMBRA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.

#### Icke-småcellig lungcancer

CIAMBRA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

CIAMBRA används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte har progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

CIAMBRA används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering av CIAMBRA får endast ske under övervakning av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### Dosering

#### CIAMBRA i kombination med cisplatin



Den rekommenderade dosen av CIAMBRA är 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna skall behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatin-infusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatin's produktresumé).

#### CIAMBRA som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

#### Premedicinering

För att minska incidensen och allvarlighetsgraden av hudreaktioner skall en kortikosteroid ges dagen före, samma dag och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna skall inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra skall intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra skall sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna skall också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B<sub>12</sub> (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B<sub>12</sub>-injektioner kan ges samma dag som pemetrexed.

#### Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande differential-och trombocyträkning, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall blodkemiprof tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är:  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  och trombocyter  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ .

Kreatininclearance skall vara  $\geq 45$  ml/min.

Totalbilirubin skall vara  $\leq 1,5$  gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara  $\leq 3$  gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är  $\leq 5$  gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumörens engagemang i levern.

#### Dos Anpassning

Dos Anpassningen skall vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen skall behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av CIAMBRA och för kombinationsbehandling med cisplatin.

| <b>Tabell 1 – Dos Anpassning för CIAMBRA (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Hematologisk toxicitet</b>             |   |
|---|---|
| Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter $< 500/\text{mm}^3$ och lägsta värde på trombocyter                                      | 75 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter                             | 75 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ med blödning <sup>a</sup> , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter | 50 % av tidigare dos (både CIAMBRA och cisplatin) |

<sup>a</sup>I överensstämmelse med definitionen på  $\geq$  CTC grad 2 med blödning enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet  $\geq$  grad 3 (undantaget neurotoxicitet) skall CIAMBRA inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| <b>Tabell 2 – Dosanpassning för CIAMBRA (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet a, b</b> |                                       |   |
|--|---------------------------------------|---|
|  | <b>CIAMBRA-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositis  | 75 % av tidigare dos                  | 75 % av tidigare dos                    |
| Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4  | 75 % av tidigare dos                  | 75 % av tidigare dos                    |
| Mukositis, grad 3 eller 4  | 50 % av tidigare dos                  | 100 % av tidigare dos                   |

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v.2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup>Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet rekommenderas att dosen för CIAMBRA och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

| <b>Tabell 3 – Dosanpassning för CIAMBRA (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet</b> |                                       |   |
|--|---------------------------------------|---|
| <b>CTC<sup>a</sup> grad</b>  | <b>CIAMBRA-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0–1  | 100 % av tidigare dos                 | 100 % av tidigare dos                   |
| 2  | 100 % av tidigare dos                 | 50 % av tidigare dos                    |

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v.2.0; NCI 1998)

Behandling med CIAMBRA skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

#### *Äldre*

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av CIAMBRA för en pediatrik population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

#### *Patienter med försämrad njurfunktion (Standard Cockcroft and Gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod)*

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance  $\geq$  45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför skall dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med försämrad leverfunktion*

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t.ex. bilirubinvärde > 1,5 gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde > 3,0 gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller > 5,0 gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

### Administreringsätt

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av CIAMBRA, se avsnitt 6.6

CIAMBRA bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. För anvisningar om beredning och spädning av CIAMBRA före administrering, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till  $\geq 1\ 500\text{mm}^3$  och antalet trombocyter återgår till  $\geq 100\ 000\text{mm}^3$ . Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila leukocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B<sub>12</sub> hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B<sub>12</sub> profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte har förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance < 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar

rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed, i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienter bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

Effekten på pemetrexed av vätskeansamling som pleurautgjutning eller ascites är inte helt utredd. En fas 2-studie med pemetrexed på 31 patienter med solida tumörer och stabil vätskeansamling visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör övervägas före pemetrexedbehandlingen, men är inte nödvändig.

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför skall patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

Fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen. Dessa patienter bör ges särskild uppmärksamhet och användning av andra strålningssensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

Fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

Detta läkemedel innehåller 54 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer skall användas med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t.ex. probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen  $> 1\ 600$  mg per dag) och

acetylsalicylsyra ( $\geq 1,3$  g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför skall försiktighet iaktas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t.ex. ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAIDs med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, skall samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro*-studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

#### Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR (International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia. Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinal sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övervägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

### Amning

Det är inte känt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna skall därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

#### 4.8 Biverkningar

##### Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositt och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

##### Lista över biverkningar i tabellformat

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 168 patienter med mesoteliom, som randomiserats att erhålla cisplatin och pemetrexed, och 163 patienter med mesoteliom som randomiserats till att erhålla enbart cisplatin. I båda behandlingsarmarna intog de kemoterapinaiva patienterna full dos av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

| Organsystem   | Frekvens          | Biverkning*                         | Pemetrexed/cisplatin<br>(n = 168)  |                              | Cisplatin<br>(n = 163)                          |                              |
|---|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|
|   |                   |                                     | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)              | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) |
|   |                   |                                     | Blodet och<br>lymfsystemet         | Mycket<br>vanliga            | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 56,0                         |
| Nedgång i antal<br>leukocyter                                     | 53,0              | 14,9                                | 16,6                               |                              | 0,6   |                              |
| Minskning av<br>hemoglobin  | 26,2              | 4,2                                 | 10,4                               |                              | 0,0   |                              |
| Nedgång i antal<br>trombocyter                                    | 23,2              | 5,4                                 | 8,6                                |                              | 0,0   |                              |
| Metabolism<br>och nutrition                                       | Vanliga           | Dehydrering                         | 6,5                                | 4,2                          | 0,6   | 0,6                          |
| Centrala<br>och<br>perifera<br>nervsystemet                       | Mycket<br>vanliga | Sensorisk<br>neuropati              | 10,1                               | 0,0                          | 9,8   | 0,6                          |
|   | Vanliga           | Smakförän<br>dring                  | 7,7                                | 0.0***                       | 6,1   | 0.0***                       |
| Ögon  | Vanliga           | Konjunktivit                        | 5,4                                | 0,0                          | 0,6   | 0,0                          |
| Mag-tarm<br>kanalen   | Mycket<br>vanliga | Diarré                              | 16,7                               | 3,6                          | 8,0   | 0,0                          |
|   |                   | Kräkningar                          | 56,5                               | 10,7                         | 49,7  | 4,3                          |
|   |                   | Stomatit/<br>faryngit               | 23,2                               | 3,0                          | 6,1   | 0,0                          |
|   |                   | Illamående                          | 82,1                               | 11,9                         | 76,7  | 5,5                          |
|   |                   | Anorexi                             | 20,2                               | 1,2                          | 14,1  | 0,6                          |
|   |                   | Förstoppning                        | 11,9                               | 0,6                          | 7,4   | 0,6                          |
|   | Vanliga           | Dyspepsi                            | 5,4                                | 0,6                          | 0,6   | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                                     | Mycket<br>vanliga | Hudutslag                           | 16,1                               | 0,6                          | 4,9   | 0,0                          |
|   |                   | Alopeci                             | 11,3                               | 0.0***                       | 5,5   | 0.0***                       |
| Njurar<br>och<br>urinvägar  | Mycket<br>vanliga | Kreatininförhöjni<br>ng             | 10,7                               | 0,6                          | 9,8   | 1,2                          |
|   |                   | Minskat<br>kreatininclea<br>rance** | 16,1                               | 0,6                          | 17,8  | 1,8                          |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administrerings- | Mycket<br>vanliga | Trötthet                            | 47,6                               | 10,1                         | 42,3  | 9,2                          |

\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2 utom för termen "minskat kreatininclearance\*\*"

\*\* vilken ingår i CTC-termen "renal/genitourinary other".

\*\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smakförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: njursvikt, infektion, pyrexia, neutropeni med feber, förhöjt ASAT, ALAT och GT, urtikaria och bröstsmärta.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar arytmier och motorisk neuropati.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som rapporterats hos > 5 % av 265 patienter som randomiserats till att erhålla pemetrexed enbart, med tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>, och 276 patienter som randomiserats till att enbart erhålla docetaxel. Alla patienter hade diagnosen lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och hade tidigare erhållit kemoterapi.

| Organsystem   | Frekvens          | Biverkning*                                     | Pemetrexed<br>(n = 265)         |                              | Docetaxel<br>(n = 276)             |                                 |
|---|-------------------|---|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|   |                   |   | Toxicitet<br>alla grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad<br>3-4<br>(%) |
| Blodet<br>och<br>lymfsystemet   | Mycket<br>Vanliga | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 10,9                            | 5,3                          | 45,3                               | 40,2                            |
|   |                   | Nedgång i antal<br>leukocyter                   | 12,1                            | 4,2                          | 34,1                               | 27,2                            |
|   |                   | Minskning av<br>hemoglobin                      | 19,2                            | 4,2                          | 22,1                               | 4,3                             |
|   | Vanliga           | Minskat antal<br>trombocyter                    | 8,3                             | 1,9                          | 1,1                                | 0,4                             |
| Mag-tarm<br>kanalen   | Mycket<br>Vanliga | Diarré  | 12,8                            | 0,4                          | 24,3                               | 2,5                             |
|   |                   | Kräkningar                                      | 16,2                            | 1,5                          | 12,0                               | 1,1                             |
|   |                   | Stomatit/<br>faryngit                           | 14,7                            | 1,1                          | 17,4                               | 1,1                             |
|   |                   | Illamående                                      | 30,9                            | 2,6                          | 16,7                               | 1,8                             |
|   |                   | Anorexi   | 21,9                            | 1,9                          | 23,9                               | 2,5                             |
|   | Vanliga           | Förstoppning                                    | 5,7                             | 0,0                          | 4,0                                | 0,0                             |
| Lever och<br>gallvägar  | Vanliga           | ALAT-   | 7,9                             | 1,9                          | 1,4                                | 0,0                             |
|   |                   | ASAT-   | 6,8                             | 1,1                          | 0,7                                | 0,0                             |
|   |                   |   |                                 |                              |                                    |                                 |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad   | Mycket<br>Vanliga | Utslag/<br>deskvamation                         | 14,0                            | 0,0                          | 6,2                                | 0,0                             |
|   | Vanliga           | Klåda   | 6,8                             | 0,4                          | 1,8                                | 0,0                             |
|   |                   | Alopeci   | 6,4                             | 0,4***                       | 37,7                               | 2,2***                          |
| Allmänna<br>symtom och/eller<br>symtom vid<br>administrerings-<br>stället | Mycket<br>Vanliga | Trötthet  | 34,0                            | 5,3                          | 35,9                               | 5,4                             |
|   | Vanliga           | Feber   | 8,3                             | 0,0                          | 7,6                                | 0,0                             |

\*Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC version 2

\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos > 5 %.



Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: infektion utan neutropeni, neutropeni med feber, allergisk reaktion/överkänslighet, ökning av kreatinin, motorisk neuropati, sensorisk neuropati, erythema multiforme och buksmärta.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $< 1\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar supraventikulär arytm.

De kliniskt relevanta laboratorievärdena med toxicitetsgrad 3 och 4 var jämförbara för det sammanlagda resultatet av de tre fas 2-studierna ( $n = 164$ ) med pemetrexed enbart och den ovan beskrivna fas 3-studien med pemetrexed enbart, med undantag av neutropeni (12,8 % respektive 5,3 %) och alaninaminotransferasförhöjning (15,2 % respektive 1,9 %). Dessa skillnader berodde sannolikt på olikheter i patientpopulationen, då fas 2-studierna omfattade både kemoterapi-naiva och kraftigt förbehandlade bröstcancerpatienter med förekomst av levermetastaser och/eller onormala leverfunktionsvärden vid studiestart.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos  $> 5\%$  av 839 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och pemetrexed och 830 patienter med icke-småcellig lungcancer som randomiserats till att erhålla cisplatin och gemcitabin. Alla patienter fick studiebehandlingen som initial behandling för lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

| Organsystem  | Frekvens          | Biverkning**                                    | Pemetrexed/<br>cisplatin<br>(N = 839) |                              | Gemcitabin/<br>cisplatin<br>(N = 830) |                              |
|--|-------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|  |                   |   | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)    | Toxicitet<br>grad 3–4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%)    | Toxicitet<br>grad 3–4<br>(%) |
| Blodet och<br>lymfsystemet   | Mycket<br>vanliga | Minskning<br>avhemoglobin                       | 33.0*                                 | 5.6*                         | 45.7*                                 | 9.9*                         |
|  |                   | Nedgång i antal<br>neutrofiler/<br>granulocyter | 29.0*                                 | 15.1*                        | 38.4*                                 | 26.7*                        |
|  |                   | Nedgång i antal<br>leukocyter                   | 17,8                                  | 4.8*                         | 20,6                                  | 7.6*                         |
|  |                   | Nedgång i antal<br>trombocyter                  | 10.1*                                 | 4.1*                         | 26.6*                                 | 12.7*                        |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet                                   | Vanliga           | Sensorisk<br>neuropati                          | 8.5*                                  | 0.0*                         | 12.4*                                 | 0.6*                         |
|  |                   | Smakförändring                                  | 8,1                                   | 0.0***                       | 8,9                                   | 0.0***                       |
| Mag-<br>tarmkanalen  | Mycket<br>vanliga | Illamående                                      | 56,1                                  | 7.2*                         | 53,4                                  | 3.9*                         |
|  |                   | Kräkningar                                      | 39,7                                  | 6,1                          | 35,5                                  | 6,1                          |
|  |                   | Anorexi   | 26,6                                  | 2.4*                         | 24,2                                  | 0.7*                         |
|  |                   | Förstoppning                                    | 21,0                                  | 0,8                          | 19,5                                  | 0,4                          |
|  |                   | Stomatit/<br>faryngit                           | 13,5                                  | 0,8                          | 12,4                                  | 0,1                          |
|  |                   | Diarré utan<br>kolostomi                        | 12,4                                  | 1,3                          | 12,8                                  | 1,6                          |
|  | Vanliga           | Dyspepsi/<br>halsbränna                         | 5,2                                   | 0,1                          | 5,9                                   | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad  | Mycket<br>vanliga | Alopeci   | 11.9*                                 | 0***                         | 21.4*                                 | 0.5***                       |
|  | Vanliga           | Utslag/deskvamatio<br>n                         | 6,6                                   | 0,1                          | 8,0                                   | 0,5                          |
| Njurar<br>och<br>urinvägar   | Mycket<br>vanliga | Kreatininf<br>örhöjning                         | 10.1*                                 | 0,8                          | 6.9*                                  | 0,5                          |
| Allmänna sym-<br>tom och/eller<br>symtom vid<br>administrerings<br>stället | Mycket<br>vanliga | Trötthet  | 42,7                                  | 6,7                          | 44,9                                  | 4,9                          |

\* P-värden < 0,05 vid jämförelse mellan pemetrexed/cisplatin och gemcitabin/cisplatin vid användning av Fishers Exact test.

\*\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998)

\*\*\* Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smakförändring och alopeci endast rapporteras som grad 1 eller 2.

I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och cisplatin och som har rapporterats hos > 5 %.

Kliniskt relevant toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1$  % och  $\leq 5$  % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: ASAT-förhöjning, ALAT-förhöjning, infektion, neutropeni med feber, njursvikt, pyrexi, dehydrering, konjunktivit och minskad kreatininclearance. Kliniskt relevant

toxicitet som rapporterats hos < 1 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: GT-förhöjning, bröstsmärta, arytmier och motorisk neuropati. Kliniskt relevant toxicitet med avseende på kön var hos patienter som fick pemetrexed plus cisplatin liknande den som sågs hos populationen som helhet.

Nedanstående tabell redovisar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med studieläkemedlet och som har rapporterats hos > 5 % av de 800 patienter som randomiserats till att erhålla enbart pemetrexed och de 402 patienter som randomiserats till att erhålla placebo i underhållsstudien med enbart pemetrexed (JMEN; N = 663) och fortsättningsstudien av pemetrexedunderhållsbehandling (PARAMOUNT ; N = 539). Alla patienterna hade diagnosen icke-småcellig lungcancer (Stage IIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>.

| Organsystem  | Frekvens*         | Biverkning**                 | Pemetrexed***<br>(n = 800)      |                              | Placebo***<br>(n = 402)            |                              |
|--|-------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
|  |                   |                              | Toxicitet<br>alla grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) | Toxicitet<br>alla<br>grader<br>(%) | Toxicitet<br>grad 3-4<br>(%) |
| Blodet och<br>lymfsystemet                                     | Mycket<br>vanliga | Sänkt<br>hemoglobin          | 18,0                            | 4,5                          | 5,2                                | 0,5                          |
|  | Vanliga           | Minskat antal<br>leukocyter  | 5,8                             | 1,9                          | 0,7                                | 0,2                          |
|  |                   | Minskat antal<br>neutrofiler | 8,4                             | 4,4                          | 0,2                                | 0,0                          |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet                       | Vanliga           | Sensorisk<br>neuropati       | 7,4                             | 0,6                          | 5,0                                | 0,2                          |
| Mag-<br>tarmkanalen  | Mycket<br>vanliga | Illamående                   | 17,3                            | 0,8                          | 4,0                                | 0,2                          |
|  |                   | Anorexi                      | 12,8                            | 1,1                          | 3,2                                | 0,0                          |
|  | Vanliga           | Kräkningar                   | 8,4                             | 0,3                          | 1,5                                | 0,0                          |
|  |                   | Mukosit/<br>stomatit         | 6,8                             | 0,8                          | 1,7                                | 0,0                          |
| Lever och<br>gallvägar   | Vanliga           | Förhöjt<br>ALAT (GPT)        | 6,5                             | 0,1                          | 2,2                                | 0,0                          |
|  |                   | Förhöjt<br>ASAT (GOT)        | 5,9                             | 0,0                          | 1,7                                | 0,0                          |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                                  | Vanliga           | Utslag/deskvam<br>ation      | 8,1                             | 0,1                          | 3,7                                | 0,0                          |
|  |                   |                              |                                 |                              |                                    |                              |
| Allmänna symtom<br>och/eller symtom<br>vid<br>administrerings- | Mycket<br>vanliga | Trötthet                     | 24,1                            | 5,3                          | 10,9                               | 0,7                          |
|  | Vanliga           | Smärta                       | 7,6                             | 0,9                          | 4,5                                | 0,0                          |
|  |                   | Ödem                         | 5,6                             | 0,0                          | 1,5                                | 0,0                          |
| Njurar och<br>urinvägar  | Vanliga           | Njursjukdomar<br>****        | 7,6                             | 0,9                          | 1,7                                | 0,0                          |

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NC I = National Cancer Institute; GOT = glutaminsyra-oxalättiksyraaminotransferas; GPT = glutaminsyra-pyrodruvsyraaminotransferas.

\* Definition av frekvensangivelser: Mycket vanliga - ≥ 10 %, vanliga - > 5% och < 10%. I denna tabell inkluderas endast biverkningar som av rapportören bedömts ha ett möjligt samband med pemetrexed och som har rapporterats hos > 5 %.

\*\* Toxicitetsgrader enligt National Cancer Institute CTCAE (version 3.0; NCI 2003).

Rapporteringsfrekvensen som anges är enligt CTCAE version 3.0.

\*\*\* Den integrerade biverkningstabellen kombinerar resultaten från JMEN-studien av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 663) och PARAMOUNT-fortsättningsstudie av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 539).

\*\*\*\* Kombinerad term som inkluderar förhöjt serum-/blodkreatinin, reducerad glomerulär filtrationshastighet, njursvikt och andra njur-/urogenitala symtom.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $\geq 1\%$  och  $\leq 5\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: neutropeni med feber, infektion, nedgång i antal trombocyter, diarré, förstoppning, alopeci, klåda, feber (utan neutropeni), yttlig okulär sjukdom (inkluderande konjunktivit), ökad lakrimation, yrsel och motorisk neuropati.

Kliniskt relevant CTC-toxicitet som rapporterats hos  $< 1\%$  av patienterna som randomiserats till pemetrexed inkluderar: allergisk reaktion/överkänslighet, erythema multiforme, supraventrikulär arythmi och lungemboli.

Säkerheten utvärderades för patienter som randomiserades till att få pemetrexed (N = 800). Incidens biverkningar jämfördes för patienter som fått 6 eller färre cykler av pemetrexedunderhållsbehandling (N = 519) och patienter som fått mer än 6 cykler av pemetrexed (N = 281). En ökning av antal biverkningar (alla grader) observerades vid längre tids exponering. En signifikant ökning av incidensen av grad 3-4 neutropeni, med möjligt samband med läkemedlet, observerades vid längre tids exponering för pemetrexed ( $\leq 6$  cykler: 3,3 %,  $> 6$  cykler: 6,4 %:  $p = 0,046$ ). Ingen statistiskt signifikant skillnad i andra biverkningar av grad 3-5 konstaterades för enskilda patienter, vid längre tids exponering.

Allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i de kliniska studierna med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats tillsammans med andra cytotoxiska läkemedel. Dessa händelser har inkluderat hjärtinfarkt, angina pectoris, plötsligt uppträdande skadliga cerebrovaskulära händelser och transitorisk ischemisk attack. De flesta av dessa patienter hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

Sällsynta fall av leverskada, potentiellt allvarliga, har rapporterats i kliniska studier med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av pancytopeni har rapporterats i de kliniska studierna med pemetrexed.

I kliniska studier har mindre vanliga fall av kolit (inkluderande intestinal och rektal blödning, ibland med dödlig utgång, tarmperforation, intestinal nekros och tyflit) rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av interstitiell pneumonit med respiratorisk insufficiens, ibland med dödlig utgång, har rapporterats i de kliniska studierna hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Mindre vanliga fall av ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Esofagit/strålningsesofagit har rapporterats som en mindre vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Sepsis, i några fall fatal, har rapporterats som en vanlig biverkning i kliniska studier med pemetrexed.

Under säkerhetsövervakningen efter marknadsföringen har följande biverkningar rapporterats hos patienter som behandlats med pemetrexed:

Hyperpigmentering har rapporterats som vanligt förekommande.

Mindre vanliga fall av akut njursvikt har rapporterats med pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika (se avsnitt 4.4). Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros har rapporterats efter godkännandet för försäljning med okänd frekvens.

Mindre vanliga fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som tidigare fått strålbehandling (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga fall av perifer ischemi som ibland kan leda till extremitetsnekros har rapporterats.

Sällsynta fall av vesikulära tillstånd har rapporterats i form av Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som var fatala i några fall.

Immunmedierad hemolytisk anemi har rapporterats sällsynt hos patienter som behandlats med pemetrexed.

Sällsynta fall av anafylaktisk chock har rapporterats.

Erytematösa ödem, huvudsakligen i de nedre extremiteterna, har rapporterats med okänd frekvens. Infektiösa och icke-infektiösa sjukdomar i dermis, hypodermis och/eller subkutan vävnad har rapporterats med okänd frekvens (t ex akut bakteriell dermo-hypodermis, pseudocellulit, dermatit).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

#### **Sverige**

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### **4.9 Överdoser**

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukositis förekomma. I händelse av misstänkt överdos skall patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödjande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

*In vitro*-studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo*-biosyntes av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I

cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet folylglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

### Klinisk effekt

#### Mesoteliom

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken pemetrexed plus cisplatin jämfördes med cisplatin, på kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom, har visat att patienter som behandlats med pemetrexed och cisplatin hade en kliniskt betydelsefull överlevnadsfördel på 2,8 månader (median) jämfört med patienter som fick enbart cisplatin.

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B<sub>12</sub> infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserade och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub> under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

### **Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom**

| Effektparameter   | Randomiserade och behandlade<br>vitaminsubstitution |                        | Patienter med komplett<br>vitaminsubstitution |                        |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
|   | pemetrexed /<br>cisplatin<br>(n = 226)              | cisplatin<br>(n = 222) | pemetrexed /<br>cisplatin<br>(n = 168)        | cisplatin<br>(n = 163) |
| Total överlevnad (i månader) (median)<br>(95 % KI)          | 12,1<br>(10,0–14,4)                                 | 9,3<br>(7,8–10,7)      | 13,3<br>(11,4–14,9)                           | 10,0<br>(8,4–11,9)     |
| Log Rank p-värde*   | 0,020   |                        | 0,051   |                        |
| Tid till tumörprogression (i månader)<br>(median) (95 % KI) | 5,7<br>(4,9–6,5)                                    | 3,9<br>(2,8–4,4)       | 6,1<br>(5,3–7,0)                              | 3,9<br>(2,8–4,5)       |
| Log Rank p-värde*   | 0,001   |                        | 0,008   |                        |
| Tid till behandlingsvikt (i månader)<br>(95 % KI)           | 4,5<br>(3,9–4,9)                                    | 2,7<br>(2,1–2,9)       | 4,7<br>(4,3–5,6)                              | 2,7<br>(2,2–3,1)       |
| Log Rank p-värde*   | 0,001   |                        | 0,001   |                        |
| Total responsfrekvens**<br>(95 % KI)                        | 41,3 %<br>(34,8–48,1)                               | 16,7 %<br>(12,0–22,2)  | 45,5 %<br>(37,8–53,4)                         | 19,6 %<br>(13,8–26,6)  |
| Fishers exakta p-värde*                                     | < 0,001   |                        | < 0,00  |                        |

Förkortning: KI = konfidensintervall

\*p-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

\*\*I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (N = 225) och patienter med komplett tillägg (N = 167)

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) i jämförelse med cisplatin-armen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades även. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 500 mg/m<sup>2</sup> har studerats på 64 kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

### Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat population n = 283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n = 288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed. En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (n = 399, 9,3 mot 8,0 månader, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande) = 0,78; 95 % KI = 0,61–1,00, p = 0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (n = 172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR = 1,56; 95 % KI = 1,08–2,26, p = 0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata (total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid) för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (n = 41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (n = 540).

### **Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT-population**

|  | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b>  |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>Överlevnadstid (i månader)</b>                | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 8,3<br>(7,0–9,4)  | 7,9<br>(6,3–9,2)  |
| □ 95 % KI för median                             |                   | 0,99              |
| □ HR   |                   | (0,82–1,20)       |
| □ 95 % KI för HR                                 |                   | 0,226             |
| □ Non-inferiority p-värde (HR)                   |                   |                   |
| <b>Progressionsfri överlevnad (i månader)</b>    | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 2,9               | 2,9               |
| □ HR (95 % KI)                                   |                   | 0,97 (0,82–1,16)  |
| <b>Tid till behandlingsvikt (TTTF - månader)</b> | (n = 283)         | (n = 288)         |
| □ Median (m)                                     | 2,3               | 2,1               |
| □ RK (95 % KI)                                   |                   | 0,84 (0,71–0,997) |
| <b>Respons (n: kvalificerad för respons)</b>     | (n = 264)         | (n = 274)         |
| □ Responsfrekvens (%) (95 % KI)                  | 9,1 (5,9–13,2)    | 8,8 (5,7–12,8)    |
| □ Stabil sjukdom (%)                             | 45,8              | 46,4              |

Förkortningar: KI = konfidensintervall, HR = riskförhållande, ITT = intent to treat, n = total populationsstorlek.

### Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 0,94; 95 % KI 0,84–1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrex och cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94–1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3–33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0–31,4) för gemcitabin

plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

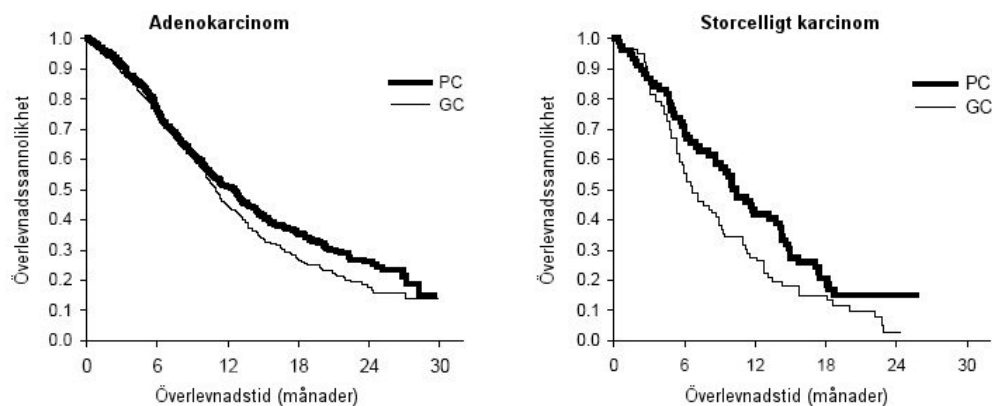
### Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

| ITT-population och histologisk undergrupp | Total överlevnad i månader |         |                        |         | Justerat riskförhållande (HR) (95 % KI) | p-värde (överlägsenhet) |
|---|----------------------------|---------|------------------------|---------|---|-------------------------|
|   | Median                     |         | Median                 |         |   |                         |
|   | Pemetrexed + cisplatin     |         | Gemcitabin + cisplatin |         |   |                         |
| ITT-population (n = 1725)                 | 10,3<br>(9,8 – 11,2)       | n = 862 | 10,3<br>(9,6–10,9)     | n = 863 | a<br>0,94                               | 0,259                   |
| Adenokarcinom (N = 847)                   | 12,6<br>(10,7–13,6)        | n = 436 | 10,9<br>(10,2–11,9)    | n = 411 | 0,84<br>(0,71–0,99)                     | 0,033                   |
| Storcellig cancer (N = 153)               | 10,4<br>(8,6–14,1)         | n = 76  | 6,7<br>(5,5–9,0)       | n = 77  | 0,67<br>(0,48–0,96)                     | 0,027                   |
| Annan (N = 252)                           | 8,6<br>(6,8–10,2)          | n = 106 | 9,2<br>(8,1–10,6)      | n = 146 | 1,08<br>(0,81–1,45)                     | 0,586                   |
| Skivepitelcancer (N = 473)                | 9,4<br>(8,4–10,2)          | n = 244 | 10,8<br>(9,5–12,1)     | n = 229 | 1,23<br>(1,00–1,51)                     | 0,050                   |

Förkortningar: KI = konfidensintervall, ITT = intent to treat, n = total populationsstorlek.

<sup>a</sup> Statistiskt signifikant för non-inferiority, med hela konfidensintervallet för HR långt under 1.17645 non-inferiority marginal ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan Meier-diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på säkerhetsprofilen för pemetrexed plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %,  $p < 0,001$ ) och trombocytttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Patienterna krävde även mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mot 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mot 6,1 %,  $p = 0,004$ ) och järnpreparat (4,3 % mot 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling

#### JMEN

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) (n = 441) med placebo plus BSC (n = 222) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIB) eller



metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

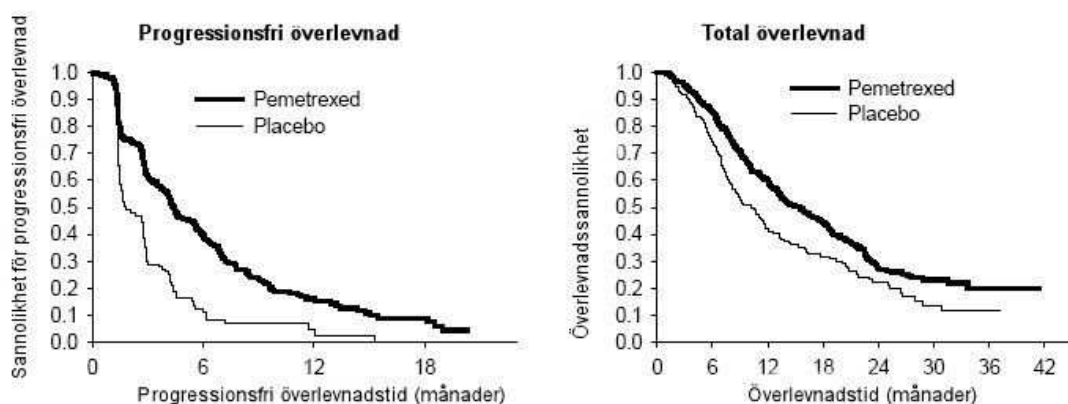
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande = 0,60, 95 % KI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen (n = 663) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95, p = 0,01192).

I överensstämmelse med andra studier med pemetrexed observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga canceren. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n = 430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37-0,60, p = 0,00001). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n = 481) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56–0,88, p = 0,002). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed- armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56–0,88, p = 0,002).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen av pemetrexed inom de histologiska undergrupperna.

**JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:**



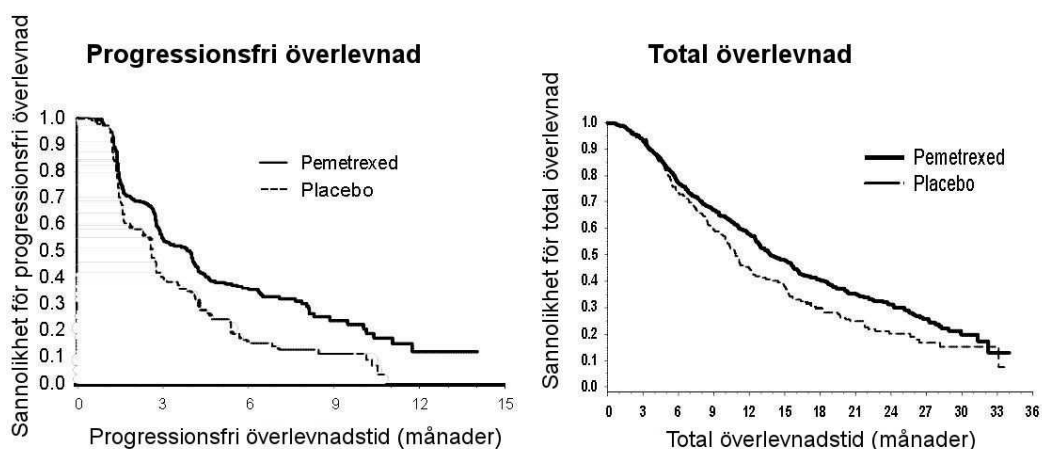
### *PARAMOUNT*

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n = 359) med placebo plus BSC (n = 180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9 % helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9 % stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandling) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1 %) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) riskförhållande = 0,64, 95 % KI: 0,51–0,81, p = 0,0002). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. För randomiserade patienter, var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS, mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling, 6,9 månader i pemetrexed-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74)

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95% KI = 0,64-0,96, p = 0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7 % av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktionssvar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexedunderhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)**



Säkerhetsprofilerna för pemetrexedunderhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatriiska populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m<sup>2</sup> under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9l/m<sup>2</sup>. Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % av plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70-90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transport er 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min).

Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas ej av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B<sub>12</sub> påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av pemetrexed till dräktiga möss resulterade i nedsatt fetal livsduglighet, minskad fostervikt, ofullständig förbening av vissa skelettdelar och kluven gom.

Administrering av pemetrexed till hanmöss resulterade i reproduktionstoxiska effekter som reducerat fertilitetstal och testikelatrofi. I en studie på beaglehund observerades efter intravenös bolusinjektion i 9 månader effekter på testiklarna (degeneration/nekros av sädesepitelet). Detta tyder på att pemetrexed kan försämra fertiliteten hos män. Fertiliteten hos honor har inte undersökts.

Pemetrexed var inte mutagent, varken i *in vitro*-kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster eller i Ames test. Pemetrexed har visat sig vara klastogent i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Studier för att bedöma den karcinogena potentialen av pemetrexed har inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Saltsyra (pH-justering)  
Natriumhydroxid (pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för infusionslösningen av pemetrexed vid 2–8°C eller 15–25°C. Det upplösta koncentratet skall användas omedelbart för att bereda infusionslösningen. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall infusionslösningen användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren.

Denna förvaring skall inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C eller 15–25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Oöppnad injektionsflaska

Det finns inga särskilda förvaringsanvisningar för detta läkemedel.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock. Injektionsflaskan är innesluten i en plasthylsa i krymplast. Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat). Förpackning med 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

1. Använd aseptisk teknik vidd upplösning och ytterligare spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av CIAMBRA som behövs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Upplös pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) med 20 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Den upplösta lösningens pH ligger mellan 6,6 och 7,8. Ytterligare spädning krävs.

4. Den valda volymen upplöst pemetrexedlösning ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar som invändigt är belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor som innehåller kalcium, inklusive infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

**Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:**

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar som innehåller pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av extravasation av pemetrexed har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1055/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2 december 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CIAMBRA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter upplösning innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol (E 421), saltsyra, natriumhydroxid (se bipacksedeln för ytterligare information).

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter upplösning och spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1055/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CIAMBRA 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

CIAMBRA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed  
Intravenös användning efter upplösning och utspädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

100 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CIAMBRA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter upplösning, innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol (E 421), saltsyra, natriumhydroxid (se bipacksedeln för ytterligare information).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter upplösning och spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1055/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

CIAMBRA 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

CIAMBRA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed  
Intravenös användning efter upplösning och utspädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **CIAMBRA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning CIAMBRA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

pemetrexed

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad CIAMBRA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får CIAMBRA
3. Hur du får CIAMBRA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CIAMBRA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad CIAMBRA är och vad det används för**

CIAMBRA är ett läkemedel som används för behandling av cancer.

CIAMBRA ges tillsammans med cisplatin (ett annat läkemedel mot cancer), för behandling av malignt pleuramesoteliom (en form av cancer i lungsäcken), till patienter som inte tidigare har fått kemoterapi (läkemedelsbehandling mot cancer).

CIAMBRA används även tillsammans med cisplatin vid den inledande behandlingen av långt framskriden lungcancer.

CIAMBRA kan ordineras till dig om du har långt framskriden lungcancer och din sjukdom har svarat på behandling eller om den är i stort sett oförändrad efter inledande kemoterapi.

Dessutom används CIAMBRA för att behandla patienter med långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit, efter att de har genomgått en annan inledande kemoterapi.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får CIAMBRA**

##### **Använd inte CIAMBRA**

- om du är allergisk (överkänslig) mot pemetrexed eller något annat innehållsämne i CIAMBRA (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du ska avbryta amningen under behandling med CIAMBRA.
- om du nyligen vaccinerat dig eller planerar att vaccinera dig mot gula febern.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du får CIAMBRA.

Tala med din läkare eller apotekspersonal, om du har eller har haft problem med njurarna

eftersom du kanske inte kan få CIAMBRA.

Före varje infusion kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen i njurarna och levern är tillräcklig och för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att få CIAMBRA. Din läkare kan välja att ändra dosen eller skjuta upp din behandling beroende på ditt allmäntillstånd och om blodkroppsantalet är för lågt. Om du också får cisplatin kommer din läkare att försäkra sig om att du har fått tillräckligt mycket vätska och att du får lämplig behandling före och efter behandlingen med cisplatin för att förhindra kräkning.

Om du har fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras ska du tala om det för din läkare, eftersom strålbehandling och CIAMBRA kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen har vaccinerat dig ska du tala om det för din läkare, eftersom CIAMBRA i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke-önskvärda reaktioner.

Berätta för din läkare om du har, eller tidigare har haft, hjärtsjukdom.

Om du har vätskeansamling kring lungan kan läkaren bestämma att ta bort vätskan före behandling med CIAMBRA.

### **Barn och ungdomar**

Det finns ingen relevant användning av CIAMBRA i den pediatrika populationen.

### **Andra läkemedel och CIAMBRA**

Tala om för din läkare om du tar något läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som t.ex. så kallade icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningstid. Baserat på datum för den planerade infusionen av CIAMBRA och/eller njurfunktionsstatus ska din läkare ge dig råd angående vilka läkemedel du kan ta och när du kan ta dem. Om du är osäker, fråga din läkare eller apotekspersonalen om något av dina läkemedel är NSAID.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, **tala om det för din läkare.** Användning av CIAMBRA ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuella risker som föreligger då CIAMBRA används under graviditet. Kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med CIAMBRA.

### **Amning**

Tala om för din läkare om du ammar.  
Amning ska avbrytas under behandling med CIAMBRA.

### **Fertilitet**

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandling med CIAMBRA och ska därför använda en effektiv preventivmetod under behandling med CIAMBRA och upp till 6 månader efter att behandlingen har avslutats. Om du under behandlingen eller de följande 6 månaderna efter behandlingen planerar att skaffa barn ska du rådfråga din läkare eller apotekspersonal. Du kanske vill söka råd angående konservering av sperma innan behandlingen inleds.

## Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med CIAMBRA kan göra att du känner dig trött. Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

## CIAMBRA innehåller natrium

CIAMBRA 100 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

CIAMBRA 500 mg innehåller 54 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 2,7% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

## 3. Hur du får CIAMBRA

CIAMBRA ges i en dos av 500 mg per kvadratmeter kroppsyta. Din längd och vikt mäts för att räkna ut kroppsytan. Din läkare använder måttet på kroppsytan för att beräkna rätt dos för dig. Denna dos kan justeras eller behandlingen kan uppskjutas beroende på blodkroppantalet och ditt allmäntillstånd. En sjukhusfarmaceut, sköterska eller läkare blandar CIAMBRA-pulvret i steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innan det ges till dig.

CIAMBRA ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 10 minuter.

När CIAMBRA används i kombination med cisplatin:

Läkaren eller sjukhusfarmaceuten beräknar den dos som behövs utifrån din längd och vikt.

Cisplatin ges också som infusion i en ven och det ges cirka 30 minuter efter CIAMBRA-infusionens slut. Infusionen av cisplatin pågår under cirka 2 timmar.

Vanligtvis får du infusionen en gång var tredje vecka.

Andra läkemedel:

Kortikosteroider: Din läkare kommer att förskriva steroidtablett (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tabletter ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med CIAMBRA. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad av de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillskott: Din läkare kommer att förskriva folsyra (vitamin) att ta via munnen eller ett multivitaminpreparat som innehåller folsyra (350 till 1 000 mikrogram) som du ska ta via munnen en gång om dagen under behandlingen med CIAMBRA. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av CIAMBRA. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista dosen av CIAMBRA. Du kommer också att få en vitamin B<sub>12</sub>-injektion (1000 mikrogram) veckan före CIAMBRA-infusionen och sedan ungefär var nionde vecka (motsvarande 3 behandlingar med CIAMBRA). Vitamin B<sub>12</sub> och folsyra ges för att reducera eventuella skadliga effekter av behandlingen mot cancer.

Om du har frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska omedelbart kontakta din läkare om du observerar någon av följande biverkningar:

- Feber eller infektion: om du har en temperatur på 38 °C eller mer, svettningar eller andra tecken på en infektion (eftersom du kan ha lägre antal vita blodkroppar än normalt). Infektionen (blodförgiftning) kan vara allvarlig och leda till döden.

- Om du börjar känna bröstsmärta eller har snabb hjärtfrekvens.
- Om du känner smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen.
- Allergisk reaktion: om du får hudutslag/brännande eller stickande känsla eller feber. I sällsynta fall kan hudreaktioner vara allvarliga och leda till döden.
- Kontakta din läkare om du får mycket hudutslag, klåda eller blåsor (Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys).
- Om du blir trött, känner dig svag, lätt blir andfådd eller om du ser blek ut (eftersom du kan ha lägre hemoglobinvärde än normalt).
- Om det blöder från tandköttet, näsan eller munnen eller du får blödning som inte slutar, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha färre trombocyter än normalt).
- Om du får plötslig andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar (kan tyda på en propp i lungans blodkärl).

Biverkningar av CIAMBRA som kan uppkomma:

*Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)*

Minskat antal vita blodkroppar

Lågt hemoglobinvärde (anemi)

Minskat antal blodplättar

Diarré

Kräkningar

Smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen

Illamående

Dålig aptit

Utmattning (trötthet)

Hudutslag

Håravfall

Förstoppning

Känselförlust

Njurar: onormala blodvärden

*Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)*

Allergisk reaktion: hudutslag/brännande eller stickande känsla

Infektion inklusive blodförgiftning

Feber

Uttorkning

Njursvikt

Hudirritation och klåda

Bröstsmärta

Muskelsvaghet

Konjunktivit (ögoninflammation)

Krånglande mage

Magsmärta

Smakförändringar

Lever: onormala blodvärden

Rinnande ögon

Ökad hudpigmentering

*Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)*

Akut njursvikt

Snabb puls

Inflammation i matstrupens slemhinna (esofagus) har förekommit med CIAMBRA/strålbehandling

Kolit (inflammation i tjocktarmens vägg som kan åtföljas av blödning från tarmen)

Interstitiell pneumonit (ärrbildning i lungans luftblåsor)

Ödem (vätskeansamling i någon kroppsvävnad som orsakar svullnad)

Några patienter har fått hjärtattack, stroke eller "mini-stroke" under behandling med CIAMBRA, vanligtvis i kombination med annan behandling mot cancer.  
Pancytopeni – kombinerat lågt antal av vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar  
Strålningspneumonit (ärrbildning i lungans luftblåsor i samband med strålbehandling) kan uppkomma hos patienter som även fått strålbehandling antingen före, under eller efter behandlingen med CIAMBRA.  
Smärta och låg temperatur i armar eller ben med missfärgning har rapporterats.  
Blodproppar i lungans blodkärl (lungemboli)

*Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)*

Hudutslag, som ser ut som svår solskada, kan inträffa på hud som tidigare (flera dagar eller år tillbaka) har utsatts för strålbehandling.

Bullösa tillstånd (hudsjukdomar med blåsbildning) inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Immunmedierad hemolytisk anemi (antikroppsmedierad förstörelse av röda blodkroppar)

Hepatit (leverinflammation)

Anafylaktisk chock (allvarlig allergisk reaktion)

*Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data*

Svullnad av benen med smärta och rodnad

Ökad urinavgång.

Törst och ökat vattenintag.

Hypernatremi – ökad natriumhalt i blodet.

Hudinflammation, primärt nedre extremiteter med svullnad, smärta och rodnad

Du kan få något av dessa symtom och/eller åkommor. Om du börjar känna av någon av dessa biverkningar ska du kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du är orolig för någon biverkning, tala om detta för din läkare.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet:

#### **Sverige**

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur CIAMBRA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för infusionslösningen av pemetrexed vid 2–8 °C eller 15–25 °C. Det upplösta koncentratet ska användas omedelbart för att bereda infusionslösningen. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska infusionslösningen användas direkt

efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C eller 15–25 °C.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras enligt lokala föreskrifter. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: Varje injektionsflaska innehåller 100 milligram pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

CIAMBRA 500 mg: Varje injektionsflaska innehåller 500 milligram pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter upplösning innehåller lösningen 25 mg/ml pemetrexed. Ytterligare spädning av vårdpersonal krävs före injektion.

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), saltsyra (pH-justering) och natriumhydroxid (pH-justering) (se avsnitt 2, "CIAMBRA innehåller natrium").

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

CIAMBRA är pulver till koncentrat till infusionsvätska förpackat i en injektionsflaska. Det är ett vitt till nästan vitt, frystorkat pulver.

I förpackningen finns en injektionsflaska av glas med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock och injektionsflaskan är innesluten i en plastylska i krympplast. Injektionsflaskan innehåller 100 eller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare:**

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**AT** A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**BG** Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +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** UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947  
**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210  
**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
**RO** Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32  
**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730  
**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160  
**UK** A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

#### **Denna bipacksedel ändrades senast**

#### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

---

#### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

1. Använd aseptisk teknik vid upplösning och ytterligare spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av CIAMBRA som behövs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. CIAMBRA 100 mg:  
Upplös pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) med 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.  
  
CIAMBRA 500 mg:  
Upplös pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) med 20 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Den upplösta lösningens pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**

4. Den valda volymen upplöst pemetrexedlösning ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som intravenös infusion under 10 minuter.

5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar som invändigt är belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor som innehåller kalcium, inklusive infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.

6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.

7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

**Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:** Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar som innehåller pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot som kan användas vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av extravasation av pemetrexed har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis på samma sätt som andra icke-blåsbildande medel.



## **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för pemetrexed är CHMP:s slutsatser följande:

Pemetrexedanvändning har genom periodisk regulatorisk genomgång beskrivit en vanligt förekommande biverkansfrekvens av pigmenteringsstörningar. Data för originalläkemedlet identifierade 141 fall av pigmenteringsstörningar såsom hyperpigmentering (n = 48) eller pigmentationsstörningar NEC (n = 80) mestadels motsvarande svartaktig- eller ökad pigmentering. Flertalet fall av positiv *de-challenge* och positiv *re-challenge* beskrevs också. Detta stöds ytterligare av klinisk studie data. Som följd ses därmed fullgoda bevis på att det föreligger ett orsakssamband mellan användningen av pemetrexed och hyperpigmentering. Avsnitt 4.8 i SmPC uppdateras följaktligen tillsammans med följändringar i bipacksedeln.

Ett antal fall av cellulit, pseudocellulit, dermatit och dermo-hypodermis har rapporterats med ökad frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). I data från originalläkemedlet identifierades 91 fall av cellulit, 42 av dermatit, 13 fall av dermo-hypodermis och 3 fall av pseudocellulit. Som följd ses därmed fullgoda bevis på att det föreligger ett orsakssamband mellan användningen av pemetrexed och infektiösa och icke-infektiösa sjukdomar i dermis, hypodermis och/eller subkutan vävnad, inklusive akut bakteriell dermo-hypodermis, cellulit, pseudocellulit och dermatit. Avsnitt 4.8 i SmPC uppdateras följaktligen tillsammans med följändringar i bipacksedeln.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för pemetrexed anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller pemetrexed är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.