

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

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

Icke-småcellig lungcancer:

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombination med cisplatin:

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Fresenius Kabi är 500 mg/m² kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m² 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m² kroppsyta 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 1000 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 B₁₂ (1000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B₁₂-injektioner kan ges på 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 $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ och trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.

Kreatininclearance skall vara ≥ 45 ml/min.

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

Dosanpassning

Dosanpassningen 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 Pemetrexed Fresenius Kabi och för kombinationsbehandling med cisplatin.

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

^a 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

Pemetrexed Fresenius Kabi inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

Tabell 2 - Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin-Icke-hematologisk toxicitet^{a, b}		
	Dos pemetrexed (mg/m²)	Dos cisplatin (mg/m²)
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

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

^b Exklusive neurotoxicitet

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

Tabell 3 - Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin-Neurotoxicitet		
CTC^a grad	Dos pemetrexed (mg/m²)	Dos cisplatin (mg/m²)
0-1	100 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos
2	100 % av tidigare dos	50 % av tidigare dos

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

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ≥ 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.

Administreringssätt

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi, se avsnitt 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. För anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Fresenius Kabi 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 B₁₂ hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B₁₂ profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte 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 strålnings sensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

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

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 ≥ 80 ml/min) kan höga doser av ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen > 1600 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 ≥ 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 immunosupprimerade 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, mukosit 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 B₁₂.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), 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		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nedgång i antal leukocyter	53,0	14,9	16,6	0,6
		Minskning av hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nedgång i antal trombocyter	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolism och nutrition	Vanliga	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sensorisk neuropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanliga	Smakförändring	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Kräkningar	56,5	10,7	49,7	4,3

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed/Cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
		Stomatit/ 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 subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeci	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatininförhöjning	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minskat kreatininclearance**	16,1	0,6	17,8	1,8
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket 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 ≥ 1 % och ≤ 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 arytmi 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 B₁₂ och 276 patienter som randomiserats till att enbart erhålla docetaxel. Alla patienterna hade diagnosen lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och hade tidigare erhållit kemoterapi.

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nedgång i antal leukocyter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Minskning av hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanliga	Nedgång i antal trombocyter	8,3	1,9	1,1	0,4
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Kräkningar	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatit/ 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 gallvägar	Vanliga	ALAT förhöjning	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT förhöjning	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag/ 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 administrering s-stället	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 ≥ 1 % och ≤ 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 supraventrikulär arytm.

De kliniskt relevanta laboratorievärdena med toxicitetsgrad 3 och 4 var jämförliga för det sammanslagna 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 B₁₂.

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Minskning av hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Nedgång i antal leukocyter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Nedgång i antal trombocyter	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smak- förändring	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Mag- tarmkanalen	Mycket 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/ Faryngit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarré utan kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanliga	Dyspepsi/ Halsbränna	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanliga	Utslag/ deskvamation	6,6	0,1	8,0	0,5

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatinin- förhöjning	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket 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 Fisher's Exact test.

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

** *Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smaksförändring 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 ≥ 1 % och ≤ 5 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: ASAT-förhöjning, ALAT-förhöjning, infektion, neutropeni med feber, njursvikt, pyrexia, dehydrering, konjunktivit och minskad kreatinin clearance.

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 pemetrexed underhållsbehandling (PARAMOUNT; N=539). Alla patienterna hade diagnosen ickesmåcellig lungcancer (Stage IIIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B₁₂.

Organsystem	Frekvens*	Biverkning**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Minskning av hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanliga	Nedgång i antal leukocyter	5,8	1,9	0,7	0,2

Organsystem	Frekvens*	Biverkning**	Pemetrexed*** (N =800)		Placebo*** (N =402)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
		Minskat antal neutrofiler	8,4	4,4	0,2	0,0
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Magtarmkanalen	Mycket 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/stomatit	6,8	0,8	1,7	0,0
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ALAT (GPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Förhöjt ASAT (GOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag/deskvamation	8,1	0,1	3,7	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket 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 urinvägar	Vanliga	Njursjukdomar****	7,6	0,9	1,7	0,0

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

*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 pemetrexed underhållsbehandling (N=663) och PARAMOUNT fortsättningsstudie av pemetrexed underhållsbehandling (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 pemetrexed underhållsbehandling (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 (≤ 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:

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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

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 understödande 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

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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed / Cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median total överlevnad (månader) (95% KI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank p-värde*	0,020		0,051	
Median tid till tumörprogression (månader) (95% KI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank p-värde*	0,001		0,008	
Tid till behandlingssvikt (månader) (95% KI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank p-värde*	0,001		0,001	
Total responsfrekvens** (95% KI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fishers exakta p-värde*	<0,001		<0,001	

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/m² 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

	Pemetrexed	Docetaxel
Överlevnadstid (månader)	(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	(,82-1,20)	
▪ Non-inferiority p-värde (HR)	,226	
Progressionsfri överlevnadstid (månader)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95% KI)	0,97	(,82-1,16)
Tid till behandlingssvikt (TTTF - månader)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95% KI)	0,84	(,71-,997)
Respons (n: kvalificerad för respons)	(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 pemetrexed plus cisplatin (PC) 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

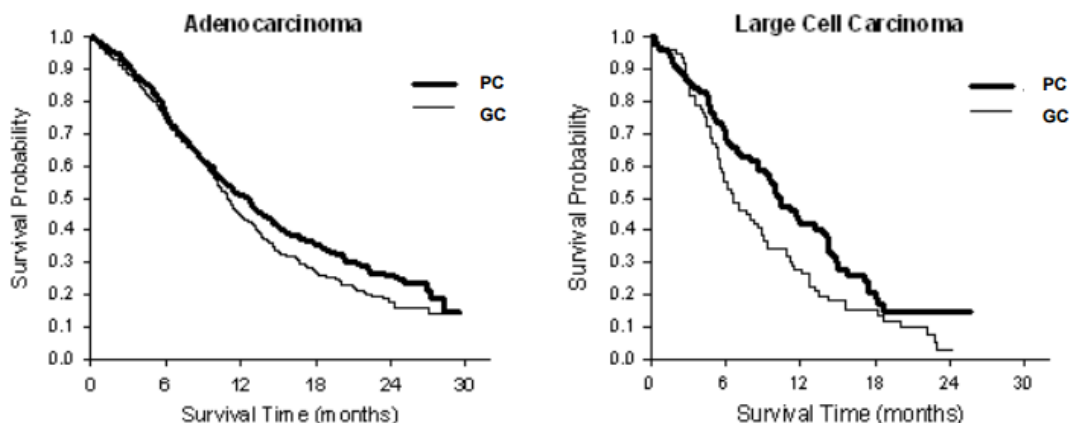
kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

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 Median (95% KI)				Justerat riskförhållande (HR) (95% KI)	p-värde Överlägsenhet
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT- population (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellig cancer (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Annan (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Skivepitelcells-cancer	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; n = total populationsstorlek
a 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 trombocyttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %, p=0,002). Patienterna krävde även mindre erytropoietin/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 understödjande 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.

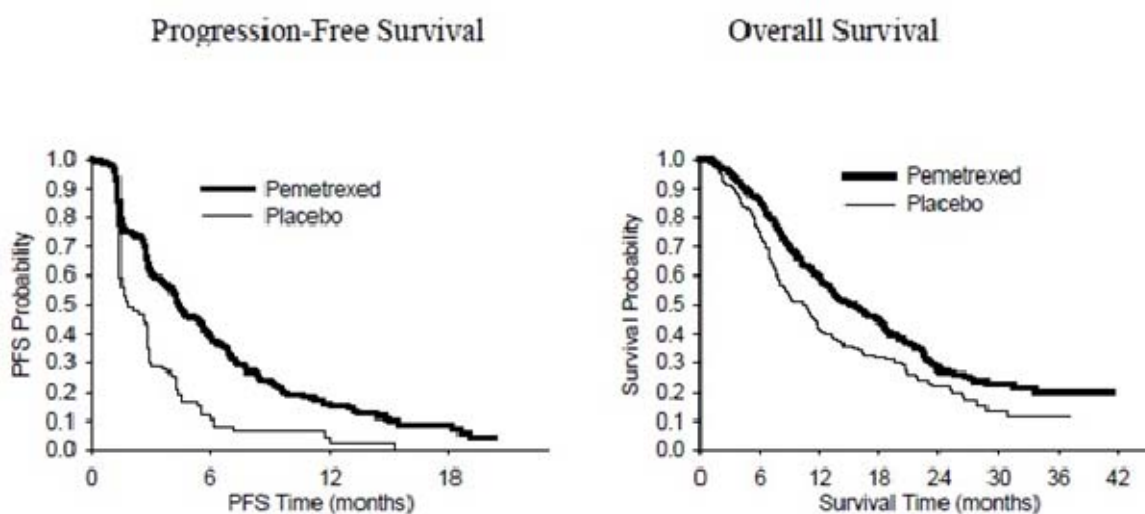
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed -armen jämfört med placebo-armen (n=581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=0,60, 95 % KI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). 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 pemetrexed -studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. 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 för 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),

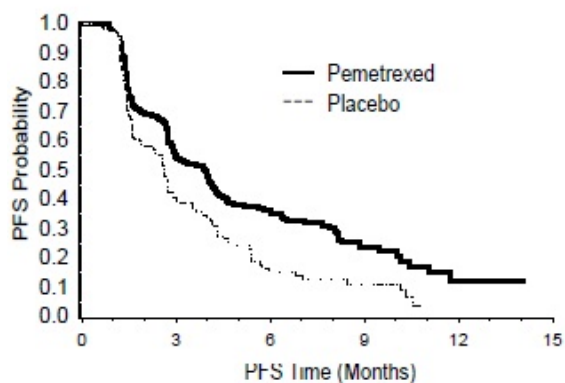
jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 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 (induktionsbehandlingen) 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).

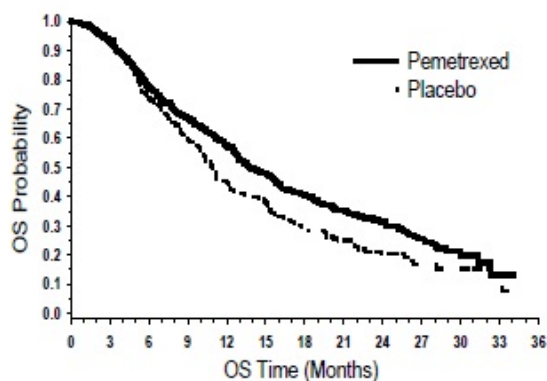
Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95% KI = 0,64-0,96, p=0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7% 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 pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)

Progression-Free Survival



Overall Survival



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m² under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m². 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 transporter). 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 B₁₂ 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)
Koncentrerad saltsyra (E507) (pH-justering)
Trometamol (pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Om beredningsföreskrifterna följts innehåller det upplösta koncentratet och de färdiga infusionslösningarna av Pemetrexed Fresenius Kabi inga antimikrobiella konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för upplöst koncentrat av pemetrexed.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdiga infusionslösningar av pemetrexed har visats i 21 dagar vid förvaring i kylskåp och i 7 dagar vid förvaring i rumstemperatur. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas omedelbart. 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 °C – 8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska i klart, färglöst typ I-glas med 20 mm propp i klorobutylgummi förseglad med grön flip-off aluminiumhätta.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Fresenius Kabi som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Upplös pulvret i 100 mg injektionsflaskan i 4,2 ml glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion. 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 glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
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 gällande anvisningar.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande 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. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med cytotoxiska läkemedel. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1115/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

Pemetrexed Fresenius Kabi används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-ekseresektabelt, malignt pleuramesoteliom.

Ikke-småcellig lungcancer:

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombination med cisplatin:

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Fresenius Kabi är 500 mg/m² kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m² 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m² kroppsyta 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 1000 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 B₁₂ (1000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B₁₂-injektioner kan ges på 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 $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ och trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.

Kreatininclearance skall vara ≥ 45 ml/min.

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

Dosanpassning

Dosanpassningen 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 Pemetrexed Fresenius Kabi och för kombinationsbehandling med cisplatin.

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

^a 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 Pemetrexed Fresenius Kabi inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

Tabell 2 - Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin-Icke-hematologisk toxicitet^{a, b}		
	Dos pemetrexed (mg/m²)	Dos cisplatin (mg/m²)
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

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

^b Exklusive neurotoxicitet

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

Tabell 3 - Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin-Neurotoxicitet		
CTC^a grad	Dos pemetrexed (mg/m²)	Dos cisplatin (mg/m²)
0-1	100 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos
2	100 % av tidigare dos	50 % av tidigare dos

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

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ≥ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi, se avsnitt 6.6.

Pemetrexed Fresenius Kabi bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. För anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Fresenius Kabi 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 B₁₂ hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B₁₂ profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte 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 strålningssensibiliserande pneumonit 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 strålningssensibiliserande hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

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 ≥ 80 ml/min) kan höga doser av ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen > 1600 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 ≥ 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 immunosupprimerade 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, mukosit 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 B₁₂.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed/Cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nedgång i antal leukocyter	53,0	14,9	16,6	0,6
		Minskning av hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nedgång i antal trombocyter	23,2	5,4	8,6	0,0
Metabolism och nutrition	Vanliga	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sensorisk neuropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanliga	Smakförändring	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,4	0,0	0,6	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Kräkningar	56,5	10,7	49,7	4,3

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed/Cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
		Stomatit/ 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 subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopeci	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatininförhöjning	10,7	0,6	9,8	1,2
		Minskat kreatinin clearance**	16,1	0,6	17,8	1,8
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket 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 ≥ 1 % och ≤ 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 B₁₂ och 276 patienter som randomiserats till att enbart erhålla docetaxel. Alla patienterna hade diagnosen lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och hade tidigare erhållit kemoterapi.

Organsystem	Frekvens	Biverkning*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nedgång i antal leukocyter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Minskning av hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanliga	Nedgång i antal trombocyter	8,3	1,9	1,1	0,4
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Kräkningar	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatit/ 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 gallvägar	Vanliga	ALAT förhöjning	7,9	1,9	1,4	0,0
		ASAT förhöjning	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag/ 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 administrering s-stället	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 ≥ 1 % och ≤ 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 supraventrikulär arytm.

De kliniskt relevanta laboratorievärdena med toxicitetsgrad 3 och 4 var jämförliga för det sammanslagna 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 B₁₂.

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Minskning av hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Nedgång i antal neutrofiler / granulocyter	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Nedgång i antal leukocyter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Nedgång i antal trombocyter	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smak- förändring	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Mag- tarmkanalen	Mycket 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/ Faryngit	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarré utan kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanliga	Dyspepsi/ Halsbränna	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanliga	Utslag/ deskvamation	6,6	0,1	8,0	0,5

Organsystem	Frekvens	Biverkning**	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3- 4 (%)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Kreatinin- förhöjning	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Mycket 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 Fisher's Exact test.

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

** *Enligt National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) skall smaksförändring 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 ≥ 1 % och ≤ 5 % av patienterna som randomiserats till cisplatin och pemetrexed inkluderar: ASAT-förhöjning, ALAT-förhöjning, infektion, neutropeni med feber, njursvikt, pyrexia, dehydrering, konjunktivit och minskad kreatinin clearance.

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 pemetrexed underhållsbehandling (PARAMOUNT; N=539). Alla patienterna hade diagnosen ickesmåcellig lungcancer (Stage IIIb eller IV) och hade tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Patienterna i de båda grupperna fick komplett tillägg av folsyra och vitamin B₁₂.

Organsystem	Frekvens*	Biverkning**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Minskning av hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanliga	Nedgång i antal leukocyter	5,8	1,9	0,7	0,2

Organsystem	Frekvens*	Biverkning**	Pemetrexed*** (N =800)		Placebo*** (N =402)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet grad 3-4 (%)
		Minskat antal neutrofiler	8,4	4,4	0,2	0,0
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sensorisk neuropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Magtarmkanalen	Mycket 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/stomatit	6,8	0,8	1,7	0,0
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ALAT (GPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Förhöjt ASAT (GOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag/deskvamation	8,1	0,1	3,7	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket 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 urinvägar	Vanliga	Njursjukdomar****	7,6	0,9	1,7	0,0

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

*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 pemetrexed underhållsbehandling (N=663) och PARAMOUNT fortsättningsstudie av pemetrexed underhållsbehandling (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 pemetrexed underhållsbehandling (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 (≤ 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:

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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

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 understödande 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

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 B₁₂ 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 B₁₂ under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminstitution) 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 (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed / Cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median total överlevnad (månader) (95% KI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank p-värde*	0,020		0,051	
Median tid till tumörprogression (månader) (95% KI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank p-värde*	0,001		0,008	
Tid till behandlingssvikt (månader) (95% KI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank p-värde*	0,001		0,001	
Total responsfrekvens** (95% KI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fishers exakta p-värde*	<0,001		<0,001	

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/m² 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

	Pemetrexed	Docetaxel
Överlevnadstid (månader)	(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	(,82-1,20)	
▪ Non-inferiority p-värde (HR)	,226	
Progressionsfri överlevnadstid (månader)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95% KI)	0,97	(,82-1,16)
Tid till behandlingssvikt (TTTF - månader)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95% KI)	0,84	(,71-,997)
Respons (n: kvalificerad för respons)	(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 pemetrexed plus cisplatin (PC) 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.

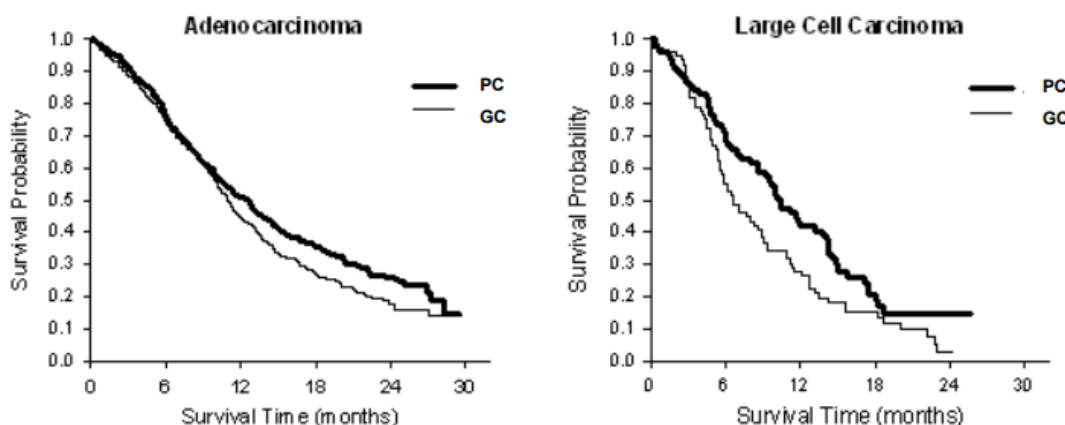
Jämförelse av effekt mellan Pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och

histologisk undergrupp

ITT population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader Median (95% KI)				Justerat riskförhållande (HR) (95% KI)	p-värde Överlägsenhet
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT- population (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellig cancer (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Annan (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Skivepitelcells-cancer	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; n = total populationsstorlek
 a 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 erytropoietin/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.

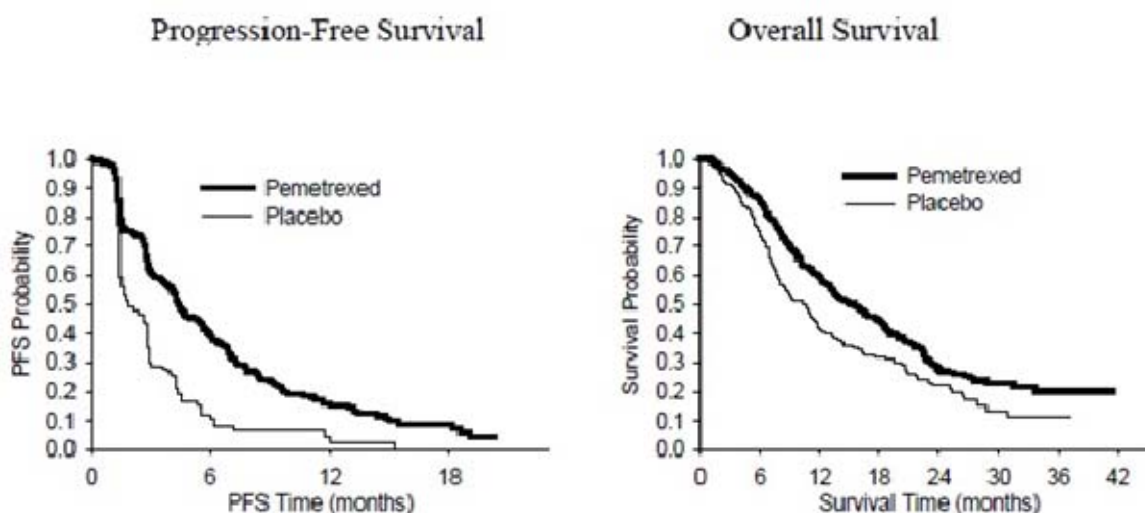
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed -armen jämfört med placebo-armen (n=581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=0,60, 95 % KI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). 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 pemetrexed -studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. 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 för 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

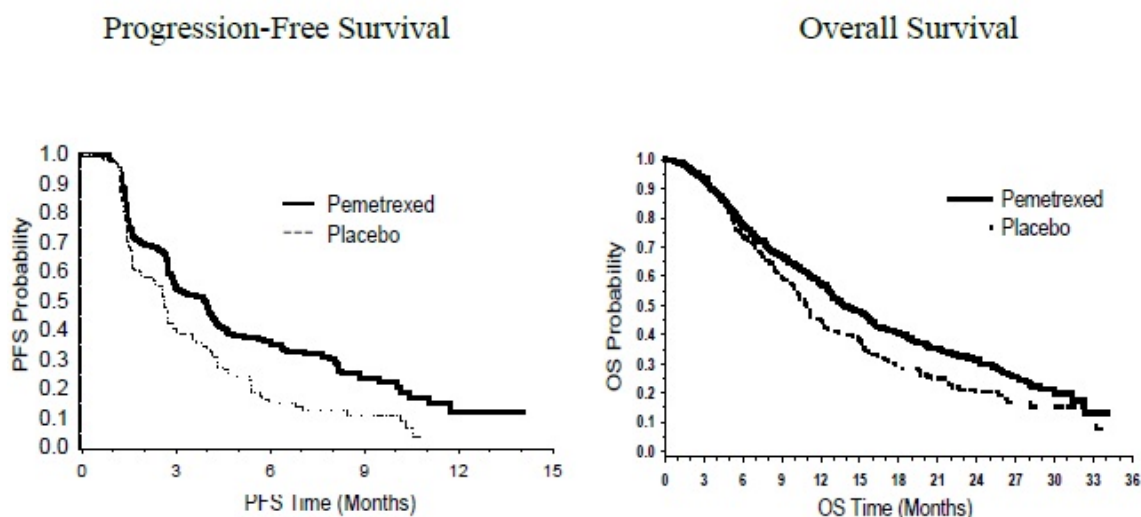
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIb) eller metastaserad (Stage IV) 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 behandlingen (induktionsbehandlingen) 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 pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m² under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m². 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 transporter). 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 B₁₂ 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)
Koncentrerad saltsyra (E507) (pH-justering)
Trometamol (pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Om beredningsföreskrifterna följts innehåller det upplösta koncentratet och de färdiga infusionslösningarna av Pemetrexed Fresenius Kabi inga antimikrobiella konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för upplöst koncentrat av pemetrexed.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdiga infusionslösningar av pemetrexed har visats i 21 dagar vid förvaring i kylskåp och i 7 dagar vid förvaring i rumstemperatur. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas omedelbart. 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 °C – 8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska i klart, färglöst typ I-glas med 20 mm propp i klorobutylgummi förseglad med blå flip-off aluminiumhätta.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Fresenius Kabi som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Upplös pulvret i 500 mg injektionsflaskan i 20 ml glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion. 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 glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
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 gällande anvisningar.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande 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. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med cytotoxiska läkemedel. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1115/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire
GU35 0NF
United Kingdom

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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 (RMP)**

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. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexed divalent syra)

Efter upplösning innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, koncentrerad saltsyra, trometamol

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 LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

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)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1115/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed
Intravenös användning

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**

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexed divalent syra)

Efter upplösning innehåller varje injektionsflaska 25 mg/ml pemetrexed

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, koncentrerad saltsyra, trometamol

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

Cytostatikum

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)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1115/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed
Intravenös användning

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Hur du använder Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pemetrexed Fresenius Kabi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pemetrexed Fresenius Kabi är och vad det används för

Pemetrexed Fresenius Kabi är ett läkemedel som används för behandling av cancer.

Pemetrexed Fresenius Kabi ges tillsammans med cisplatin, ett annat läkemedel mot cancer, för behandling av malignt pleuramesoteliom, en form av lunsäckscancer, till patienter som inte tidigare har fått läkemedelsbehandling mot cancer.

Pemetrexed Fresenius Kabi används även tillsammans med cisplatin vid den inledande behandlingen av långt framskriden lungcancer.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 läkemedelsbehandling.

Dessutom används Pemetrexed Fresenius Kabi till behandling av långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit, efter det att annan tidigare läkemedelsbehandling har använts.

2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Fresenius Kabi

Använd inte Pemetrexed Fresenius Kabi:

- om du är allergisk mot pemetrexed eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du ska avbryta amningen under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.
- om du nyligen vaccinerats eller just tänker vaccinera dig mot gula febern.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du får Pemetrexed Fresenius Kabi.

Tala med din läkare eller apotekspersonal, om du har eller har haft problem med njurarna, eftersom du kanske inte kan få Pemetrexed Fresenius Kabi.

Före varje infusion kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen hos njurar och lever är tillräcklig och för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att er hålla Pemetrexed Fresenius Kabi. Din läkare kan välja att förändra dosen eller skjuta upp din behandling beroende på ditt allmäntillstånd och om blodvärdena är alltför låga. 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 cisplatinbehandlingen 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 Pemetrexed Fresenius Kabi kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen vaccinerats bör du tala om det för din läkare, eftersom Pemetrexed Fresenius Kabi i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke önskvärda reaktioner.

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

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

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Pemetrexed Fresenius Kabi i den pediatrika populationen.

Andra läkemedel och Pemetrexed Fresenius Kabi

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. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Pemetrexed Fresenius Kabi och/eller njurfunktionsstatus måste 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 farmaceut om något av dina läkemedel är ett 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**. Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuell risk som föreligger då Pemetrexed Fresenius Kabi ges under graviditet. Kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilitet

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi och bör därför använda en effektiv preventivmetod under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 farmaceut. Du kanske vill söka råd angående konservering av sperma före behandlingens början.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi kan göra att du känner dig trött. Var försiktig då du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du använder Pemetrexed Fresenius Kabi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Pemetrexed Fresenius Kabi ges i en dos av 500 mg per kvadratmeter kroppsytan. Din längd och vikt används 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 blodvärden och ditt allmäntillstånd. En sjukhusfarmaceut, sköterska eller läkare kommer att ha blandat Pemetrexed Fresenius Kabi -pulvret i 50 mg/ml (5 %) glukos för infusionsvätska innan det ges till dig.

Pemetrexed Fresenius Kabi ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 10 minuter.

Då Pemetrexed Fresenius Kabi ges i kombination med cisplatin:

Läkaren eller sjukhusfarmaceuten kommer att ha beräknat den dos som krävs med hjälp av din längd och vikt. Cisplatin ges också som infusion i en ven och det ges cirka 30 minuter efter Pemetrexed Fresenius Kabi- 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 steroidtabletter (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tabletter ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad på de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillägg: Din läkare kommer att förskriva en beredning av folsyra (vitamin) att tas genom munnen eller en multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1000 mikrogram) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av Pemetrexed Fresenius Kabi. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Pemetrexed Fresenius Kabi -dosen. Du kommer också att få en vitamin B₁₂-injektion (1000 mikrogram) veckan före Pemetrexed Fresenius Kabi -infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingsskurer med Pemetrexed Fresenius Kabi). Vitamin B₁₂ och folsyra ges för att reducera de eventuella skadliga effekterna 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 (vanlig): om du har en temperatur på 38° C eller mer, svettningar eller andra tecken på en infektion (eftersom du kanske kan ha lägre antal vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt). Infektionen (blodförgiftning) kan vara allvarlig och leda till döden.
- Om du börjar känna bröstsmärta (vanlig) eller har snabb hjärtfrekvens (mindre vanlig).
- Om du känner smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen (mycket vanlig).
- Allergisk reaktion: om du får hudutslag (mycket vanlig)/brännande eller stickande känsla (vanlig) eller feber (vanlig). Hudreaktioner kan vara allvarliga och leda till döden (sällsynt). 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 andfädd eller om du ser blek ut (eftersom du kan ha mindre hemoglobin än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Om det blöder från tandköttet, näsan eller munnen eller du får någon blödning som inte vill

avstanna, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha färre trombocyter än normalt, vilket är mycket vanligt).

- Om du får plötslig andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar (mindre vanligt)(kan tyda på en propp i lungans blodkärl)

Biverkningar av Pemetrexed Fresenius Kabi kan inkludera:

Mycket vanliga(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Minskat antal vita blodkroppar

Lågt hemoglobinvärde (blodbrist)

Minskat antal blodplättar

Diarré

Kräkningar

Smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen

Illamående

Aptitnedsättning

Utmattning (trötthet)

Hudutslag

Håravfall

Förstoppning

Känselförlust

Njurar: onormala blodvärden

Vanliga (kan förekomma upp till 1 av 10 användare)

Allergisk reaktion: hudutslag/brännande eller stickande känsla

Infektion (inklusive blodförgiftning)

Feber

Uttorkning

Njursvikt

Hudirritation och klåda

Bröstsmärta

Muskelsvaghet

Konjunktivit (inflammation i ögat)

Krånglande mage

Smärta i buken

Smakförändringar

Lever: onormala blodvärden

Tårfyllda ögon

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Akut njursvikt

Snabb hjärtfrekvens

Inflammation i matstrupens slemhinna (esofagus) har förekommit med Pemetrexed Fresenius Kabi och strålbehandling

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

Interstitiell pneumoni (ärrbildning i lungans luftblåsor)

Ödem (vätskeansamling i någon kroppsvävnad som orsakar svullnad).

Några patienter har fått hjärtattack, stroke eller ”mini-stroke” under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi, vanligtvis i kombination med annan behandling mot cancer.

Pancytopeni – kombinerat lågt antal av vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar

Strålningspneumoni (ärrbildning i lungans luftblåsor i samband med strålbehandling) kan uppkomma hos patienter som även fått strålbehandling antingen före, under eller efter behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Smärta och låg temperatur i armar eller ben med missfärgning har rapporterats.

Blodproppar i lungans blodkärl (lungemboli)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

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 (förstörelse av röda blodkroppar orsakad av antikroppar)

Hepatit (leverinflammation)

Anafylaktisk shock (allvarlig allergisk reaktion)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Svullnad av benen med smärta och rodnad

Ökad urinavgång

Törst och ökat vattenintag

Hypernatremi – ökad natriumhalt i blodet

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

Om du känner oro över någon biverkning bör du tala med 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pemetrexed Fresenius Kabi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för upplöst koncentrat av pemetrexed, om beredning skett enligt anvisningarna. Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdiga infusionslösningar av pemetrexed har visats i 21 dagar vid förvaring i kylskåp och i 7 dagar vid förvaring i rumstemperatur.

Lösningen ska inte användas om den innehåller partiklar.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk.

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.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Varje injektionsflaska innehåller 100 milligram pemetrexed (som pemetrexed divalent syra).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Varje injektionsflaska innehåller 500 milligram pemetrexed (som pemetrexed divalent syra).

Efter upplösning innehåller lösningen 25 mg/ml pemtrexed. Ytterligare spädning av vårdpersonal krävs före administrering.

Övriga innehållsämnen är mannitol, koncentrerad saltsyra och trometamol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pemetrexed Fresenius Kabi är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av glas. Det är ett vitt till benvitt frystorkat pulver eller kaka.

Varje förpackning Pemetrexed Fresenius Kabi innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tillverkare
Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannien

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

België/Belgique/Belgien Fresenius Kabi nv Tél/Tel: +32 (0)3 880 73 00	Lietuva Fresenius Kabi Baltics UAB Tel: +370 52609169
България Fresenius Kabi Bulgaria EOOD Тел.: + 359 (0) 2 971 02 63	Luxembourg/Luxemburg Fresenius Kabi Deutschland GmbH Tél/Tel: +49 (0)6172 686 0
Ceská republika Fresenius Kabi s.r.o. Tel: + 420 2 25 27 0111	Magyarország Fresenius Kabi Hungary Kft. Tel.: + 36 1 250 8371
Denmark Fresenius Kabi Tlf: + 45 33 18 16 00	Malta Fresenius Kabi Limited Tel: +44 (0) 1928 533 533
Deutschland Fresenius Kabi Deutschland GmbH Tel: +49 (0)6172 686 0	Nederland Fresenius Kabi Nederland BV Tel: +31 (0)30 698 52 70
Eesti KBM Pharma OÜ Tel: +372 733 8080	Norge Fresenius Kabi Norge AS Tlf: + 47 69211100
Ελλάδα Fresenius Kabi Hellas A.E. Τηλ: + 0030 210 6542909	Osterreich Fresenius Kabi Austria GmbH Tel: +43 316 249 0
España Fresenius Kabi España S.A.U Tel: + 932256580	Polska Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Tel.: + 0048 22 345 67 89
France Fresenius Kabi France Tél: +33 1 41 14 26 00.	Portugal Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda Tel: + 351 21 424 1280
Hrvatska Fresenius Kabi d.o.o. Tel: +385 1 2333 242	România S.C. Fresenius Kabi România S.R.L. Tel: + 40 (0)268 40 62 60
Ireland	Slovenija

Fresenius Kabi Limited Tel: +44 (0) 1928 533 533	Medias International d.o.o. Tel: + 386 (0)1 52 02 300
Island Fresenius Kabi Sími: + 45 33 18 16 00	Slovenská republika Fresenius Kabi s.r.o. Tel: + +421 244 633 727
Italia Fresenius Kabi Italia S.r.l Tel: + 39 045 6649311	Suomi/Finland Fresenius Kabi Ab Puh/Tel: + 358 9 4281 550
Κύπρος Fresenius Kabi Hellas A.E Τηλ: + 0030 210 6542909	Sverige Fresenius Kabi AB Tel: +46 18 644000
Latvija KBM Pharma SIA Tel: +371 67103113	United Kingdom Fresenius Kabi Limited Tel: +44 (0) 1928 533 533

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Fresenius Kabi som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
Upplös pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) i 4,2 ml glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:
Upplös pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) i 20 ml glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion. 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 glukos 50 mg/ml (5 %) för intravenös infusion och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande 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 gällande anvisningar.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering: Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande 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. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med cytostatika. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.