

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder ca. 11 mg natrium.

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder ca. 54 mg natrium.

Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder ca. 108 mg natrium.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til lysegult eller grøngult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed Hospira er indiceret til behandling af kemoterapi-naive patienter med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

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

Pemetrexed Hospira er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, hos patienter, hvis sygdom ikke har vist progression umiddelbart efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Pemetrexed Hospira er indiceret som 2. linjes monoterapi til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering:

Pemetrexed Hospira i kombination med cisplatin

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

Pemetrexed Hospira givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed Hospira 500 mg/m² legemesoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie.

Præmedicineringsregime

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der indgives et kortikosteroid-præparat dagen før, på dagen for og dagen efter indgift af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason indgivet oralt 2 gange dagligt (se pkt. 4.4).

For at mindske risikoen for toksicitet skal patienter, der er i behandling med pemetrexed, også have vitamintilskud (se pkt. 4.4). Patienter skal dagligt tage et oralt folsyretilskud eller en multivitamin indeholdende folsyre (350-1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de sidste syv dage inden indgift af den første dosis pemetrexed, og doseringen skal fortsætte under hele behandlingsforløbet og i 21 dage efter indgift af den sidste dosis pemetrexed. Patienter skal også have en intramuskulær injektion af B12-vitamin (1.000 mikrogram) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B12-vitamin kan indgives samme dag som pemetrexed.

Monitorering

Patienter i behandling med pemetrexed, skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse trombocytaltal. Inden hver administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Før påbegyndelse af en kemoterapiserie skal patienter opfylde følgende parametre:

Det absolutte neutrofilantal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatininclearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (ALP), aspartataminotransferase (ASAT eller SGOT) og alaninaminotransferase (ALAT eller SGPT) skal være ≤ 3 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den

normale øvre grænseværdi er acceptabelt, hvis patientens lever er beskadiget af tumor.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer i begyndelsen af en efterfølgende serie skal baseres på hæmatologisk nadir eller den maksimale ikke-hæmatologiske toksicitet fra den foregående behandlingsserie. Behandlingen kan eventuelt udsættes, så der er tilstrækkelig tid til rekonvalescens. Efter rekonvalescens skal patienter efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af Pemetrexed Hospira som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – hæmatologiske toksiciteter	
Nadir ANC < 500 /mm ³ og nadir for trombocytter ≥ 50.000 /mm ³	75 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ uanset Nadir ANC	75 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000/ mm ³ med blødning ^a uanset Nadir ANC	50 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
^a Disse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på ≥CTC grad 2 blødning.	

Hvis patienter udvikler ikke-hæmatologisk toksicitet ≥ grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed Hospira seponeres, indtil patientens værdier er nået ned på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologiske toksiciteter ^{a, b}		
	Dosis af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Al toksicitet af grad 3 eller 4 undtagen mucositis	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Alle tilfælde af diarré, der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré af grad 3 eller 4.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Mucositis af grad 3 eller 4	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)		
^b Undtagen neurotoksicitet		

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed Hospira og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
CTC^a-grad	Dosis af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
0-1	100 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis
2	100 % af tidligere dosis	50 % af tidligere dosis
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)		

Behandlingen med Pemetrexed Hospira skal afbrydes, hvis patienten efter to dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Pemetrexed Hospira til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungecancer i den pædiatriske population.

Patienter med nedsat nyrefunktion (standardformel, der er udviklet af Cockcroft og Gault, eller glomerulær filtrationshastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden)
Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrene. I kliniske studier krævede patienter med en kreatininclearance på ≥ 45 ml/min ingen særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatininclearance under 45 ml/min, og pemetrexed anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total-bilirubin og pemetrexeds farmakokinetik. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin $> 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi og/eller aminotransferase $> 3,0$ gange den normale øvre grænseværdi (uden forekomst af levermetastaser) eller $> 5,0$ gange den normale øvre grænseværdi (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Hospira er til intravenøs brug. Pemetrexed Hospira skal administreres som en intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages serie.

For information om sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af Pemetrexed Hospira og for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af Pemetrexed Hospira før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

Samtidig brug af vaccination mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pemetrexed kan hæmme knoglemarvsfunktionen, hvilket kan ytre sig som neutropeni, trombocytopeni og anæmi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppression er normalt den dosisbegrænsende toksicitet. Under behandlingen skal patienten monitoreres for myelosuppression, og pemetrexed må ikke gives til patienter, før det absolutte neutrofil (ANC) igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocyt-tallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på nadir ANC, trombocyt-tal og maksimal ikke-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en mindre toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter af grad 3/4 såsom neutropeni, febril neutropeni og infektion med neutropeni af grad 3/4, når patienterne var i forbehandling med folsyre og B₁₂-vitamin. Alle patienter, der skal behandles med pemetrexed, skal derfor bedes om at tage et profylaktisk tilskud af

folsyre og B₁₂-vitamin for at reducere den behandlingsrelaterede toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om hudreaktioner hos patienter, som ikke modtog forbehandling med et kortikosteroidpræparat. Forbehandling med dexamethason (eller tilsvarende) kan reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatininclearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatininclearance på < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance på 45-79 ml/min) skal undgå at tage non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicyl- syre (>1,3 g daglig) i 2 dage før, på dagen for og i 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens, som er egnet til behandling med pemetrexed, skal behandling med NSAID-præparater med en lang halveringstid afbrydes mindst 5 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusive akut nyresvigt, med pemetrexed både som eneste lægemiddel, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af de patienter, der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, tidligere hypertension eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose blev også indberettet efter markedsføring af lægemidlet både med pemetrexed alene og i kombination med andre cystostatika. De fleste af disse bivirkninger forsvandt efter seponering af pemetrexed. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f. eks hypernatriæmi).

Effekten af ekstracellulærvæske, såsom pleuraeffusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et pemetrexed fase 2-studie med 31 patienter med solide tumorer og stabil ekstracellulærvæske viste ingen forskel i pemetrexeds dosis-normaliserede plasmakoncentrationer eller clearance sammenlignet med patienter uden ekstracellulære væskeansamlinger. Derfor bør drænage af ekstracellulære væskeansamlinger inden behandling med pemetrexed overvejes, men er muligvis ikke nødvendig.

Grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombinationsbehandling med cisplatin forekommer der observationer på svær dehydrering. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed er der ikke almindeligt rapporteret om svære kardiovaskulære hændelser herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser, sædvanligvis når pemetrexed gives i kombination med et andet cytotoxisk lægemiddelstof. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er observeret, havde allerede kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

Svækkelse af immunsystemet er almindelig hos kræftpatienter. Som et resultat heraf frarådes samtidig indgift af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have skadelige genetiske virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem. På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret om tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som fik strålebehandling enten før, under eller efter behandling med pemetrexed. Man skal være særlig opmærksom ved disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved brug af andre radiosensibiliserende stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af radiation recall hos patienter, som uger eller år forinden har modtaget strålebehandling.

Hjælpestoffer

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pemetrexed Hospira 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Samtidig indgivelse af præparater, som også udskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin), kan resultere i en forsinket clearance af pemetrexed. Der skal udvises forsigtighed, når disse lægemidler bruges i kombination med pemetrexed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1600 mg/dag) og acetylsalicylsyre i høje doser ($\geq 1,3$ g daglig) nedsætte udskillelsen af pemetrexed, og dermed øge forekomsten af bivirkninger relateret til pemetrexed. Der skal derfor udvises forsigtighed ved indgift af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 45-79 ml/min) bør samtidig administration af pemetrexed og NSAID-præparater (for eksempel ibuprofen) eller acetylsalicylsyre i højere doser undgås 2 dage inden, på behandlingsdagen og i 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4).

Da der ikke foreligger data om potentielle interaktioner mellem pemetrexed og NSAID-præparater med længere halveringstid, såsom piroxicam og rofecoxib, skal behandling med disse afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af NSAID-præparater er nødvendig, skal patienterne følges nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaktioner, der er fælles for alle cytotoxiske stoffer:

På grund af den forøgede risiko for trombotiske komplikationer hos cancerpatienter anvendes anti-koagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intra-individuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Kontraception til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pemetrexed til gravide kvinder, men ligesom andre anti-metabolitter formodes pemetrexed at kunne forårsage alvorlige misdannelser, hvis det indgives under graviditeten. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fostret (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pemetrexed udskilles i human mælk, og en påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandling med pemetrexed (se pkt. 4.3).

Fertilitet

På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienterne skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis de oplever træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger relateret til pemetrexed ved både monoterapi og kombinationsbehandling, er knoglemarvssuppression med anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni samt gastrointestinal toksicitet med anoreksi, kvalme, opkastning, diaré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet,

forhøjede aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMDB (Pemetrexed og Cisplatin versus Gemcitabin og Cisplatin, JMCH (Pemetrexed plus Cisplatin versus Cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (Pemetrexed plus den bedste understøttende pleje versus placebo plus den bedste understøttende pleje) og fra efter markedsføring.

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypodermittis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk shock		
Metabolisme og ernæring		Dehydrering				
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed	Cerebrovaskulær hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunctivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfar			

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
			kt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytni			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal-smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^e			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermolysis bullosa Erytematøs t ødem ^f Pseudocellulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatininclearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administration	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter				

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
sstedet		Slimhinde-inflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma-glutamyltransferase				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Stråleinduceret øsophagitis Stråleinduceret pneumonitis	Recall fænomen		

^a med og uden neutropeni

^b i nogle tilfælde dødelige

^c i nogle tilfælde førende til nekrose i ekstremiteter

^d med respirationsinsufficiens

^e kun set i kombination med cisplatin

^f hovedsageligt i underekstremiteterne

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

Pemetrexed er et bredspektret anti-cancer-antifolat, som virker ved at forstyrre de centrale folatafhængige metaboliske processer, der er afgørende for celledannelsen.

In vitro-forsøg har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne både via to proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase.

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

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

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed sammen med cisplatin versus cisplatin alene til patienter, der ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som led af malignt pleuramesoteliom, viste, at de patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde en klinisk meningsfuld længere median-levetid på 2,8 måneder end patienter, som kun blev behandlet med cisplatin.

I løbet af studiet blev patienternes behandling suppleret med et lavdosistilskud af folsyre og B₁₂-vitamin for at mindske toksiciteten. Den primære analyse af dette studie blev udført på en population bestående af alle de patienter, som var randomiseret til en behandlingsarm, og som modtog forsøgsmedicinen (randomiseret og behandlet). Der blev udført en undergruppeanalyse af de patienter, som fik et folsyre- og B₁₂-vitamintilskud under hele studieforløbet (fuldt tilskud). Resultaterne af disse effektanalyser er vist i nedenstående tabel:

Tabel 5. Effekt af pemetrexed sammen med cisplatin versus cisplatin alene til patienter med malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede patienter		Fuldt tilskud Patienter	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median overlevelse (OS) (måneder)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % - CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank p-værdi ^{a*}	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogression (måneder)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % - CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank p-værdi ^{a*}	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvigt (måneder)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % - CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank p-værdi ^{a*}	0,001		0,001	
Samlet responsrate ^{b**}	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % - CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fishers eksakte p-værdi ^{a*}	< 0,001		< 0,001	
Forkortelse: CI = konfidensinterval				
^{a*} p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.				
^{b**} I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiseret og behandlet (N = 225) og fuldt tilskud (N = 167)				

Ved hjælp af lungecancersymptomskaalen blev der påvist en statistisk signifikant bedring af de klinisk relevante symptomer (smerte og dyspnø) i forbindelse med malignt pleuramesoteliom i pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) versus armen med cisplatin alene (218 patienter). Der

blev også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene viste sig ved en forbedring af lungefunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen og en med tiden dårligere lungefunktion i kontrolarmen.

Der foreligger en begrænset mængde data for de patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev behandlet med pemetrexed alene. Pemetrexed i en dosis på 500 mg/m² blev undersøgt som enkeltstof- behandling til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, 2. linje-behandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed versus docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungekræft), der tidligere var behandlet med kemoterapi, har vist en median overlevelsestid på 8,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pemetrexed (intent-to-treat-population, N = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (intent-to-treat, N = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på overlevelse var til fordel for pemetrexed versus docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n=399; 9,3 versus 8,0 måneder, justeret HR= 0,78; 95 % CI= 0,61-1,00; p= 0,047) og til fordel for docetaxel for carcinom af pladeepitelceller (n= 172; 6,2 versus 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 % CI= 1,08- 2,26; p= 0,018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexed sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret, kontrolleret fase 3 studie tyder på, at effektdata (total overlevelse, progressionsfri overlevelse) for pemetrexed er sammenlignelig for patienter, som tidligere er behandlet med docetaxel (n=41), og patienter, som ikke tidligere har fået docetaxelbehandling (n=540).

Tabel 6. Effekt af pemetrexed versus docetaxel i NSCLC – ITT-populationen

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95 %-CI for medianen	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 %-CI for HR	(0,82-1,20)	
▪ p-værdi for non-inferioritet (HR)	0,226	
Progressionsfri overlevelse (måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 %-CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Tid til behandlingssvigt (TTTF – måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 %-CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Respons (n: kvalificeret til respons)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Responsrate (%) (95 %-CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabil sygdom (%)	45,8	46,4
Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = samlet populationsstørrelse.		

NSCLC, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase III b eller IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) viste, at pemetrexed plus cisplatin (intent-to-treat [ITT] population N=862) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT N=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 %, CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1.

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

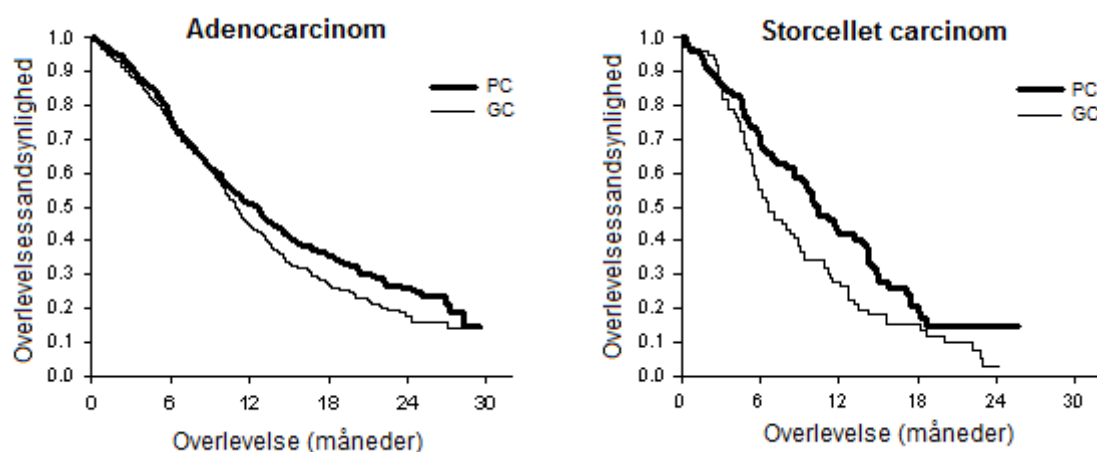
Progressionsfri overlevelse (PFS) og størrelsen af det totale respons var ens mellem de to behandlingsarme: median PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin mod 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret hazard ratio 1.04; 95 % CI = 0,94-1,15) og det totale respons var 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) for pemetrexed plus cisplatin mod 28,2 % (95 % CI = 25,0-31,4) for gemcitabin plus cisplatin. PFS data blev delvist bekræftet af en uafhængig gennemgang (400/1725 patienter blev randomiseret og udvalgt til undersøgelsen).

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

Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin mod gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke- småcellet lungecancer – ITTpopulation og histologiske undergrupper.

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse i måneder (95% CI)		Justeret Hazard ratio (HR) (95 % CI)	Superioritet p-værdi		
	pemetrexed + cisplatin	gemcitabin + cisplatin				
ITT population (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Store celler (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Andre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Pladeepitelceller (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050
Forkortelser: CI = konfidensinterval; ITT = intent-to-treat; N = samlet populationsstørrelse.						
^a Statistisk signifikans for non-inferioritet med hele konfidensintervallet for HR pænt under 1,17645 for non- inferioritet-margin (p <0,001).						

Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse (OS) efter histologi



Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed plus cisplatin inden for de histologiske undergrupper.

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde brug for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; $p < 0,001$), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; $p < 0,001$) og blodpladettransfusioner (1,8 % mod 4,5 %; $p = 0,002$). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; $p = 0,004$) og midler med jern (4,3 % mod 7,0 %; $p = 0,021$).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling

JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) (N = 441) med placebo plus BSC (N = 222) hos patienter med lokalt fremskreden (trin IIIB) eller metastatisk (trin IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke fik bedring efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført 1. linje-(induktions)behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placeboarmen (N=581, en uafhængig overvåget population, median på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73; $p < 0,00001$). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Den mediane samlede overlevelse (OS) for den totale population (N = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65- 0,95; $p = 0,01192$).

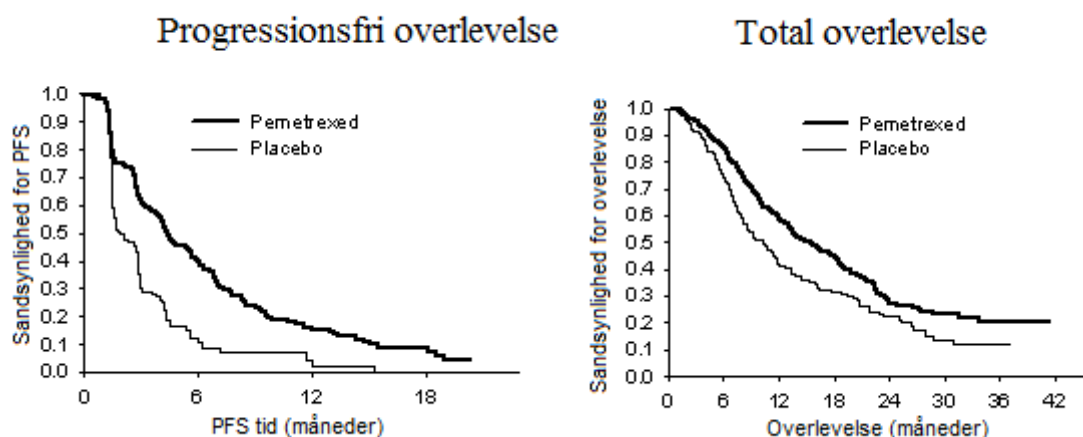
I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (N = 430, uafhængig overvåget population) var den mediane PFS 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. Den mediane OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (N = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,70, 95 % CI = 0,56 – 0,88, $p = 0,002$). Ved at

inkludere induktionsfasen blev den mediane OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio=0,71 (95 % CI = 0,56 – 0,88, p=0,002).

PFS og OS resultaterne hos patienter med pladecellehistologi tydede ikke på nogen fordel for pemetrexed i forhold til placebo.

Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

JMEN: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller:



PARAMOUNT

Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (N=359) med placebo plus BSC (N=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionsfasen, blev 539 patienter randomiseret til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed eller placebo. 44,9 % af de randomiserede patienter havde komplet/partielt respons, og 51,9 % af de randomiserede patienter havde respons i form af stabil sygdom på pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Den mediane tid fra start af pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling til start af vedligeholdelsesbehandling var 2,96 måneder i både pemetrexed- og placeboarmen. De randomiserede patienter fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktion). Patienterne fik median 4 serier vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) \geq 6 serier vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

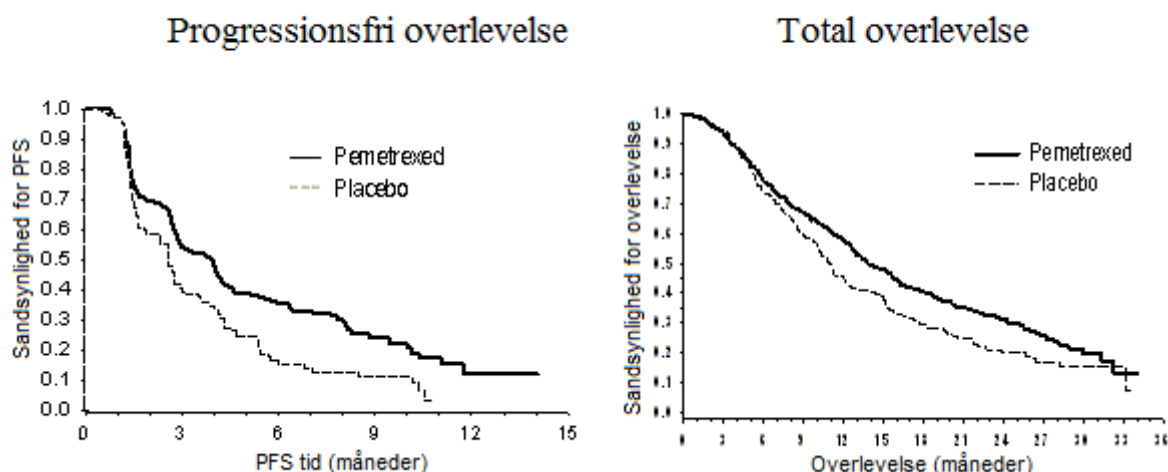
Studiets primære endepunkt blev mødt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexedarmen over for placebo (N = 472, uafhængigt evalueret population, median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorernes vurdering af PFS. Investigatorenes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for

pemetrexedarmen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstelinje-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk superior i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78; 95 % CI=0,64-0,96; p=0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af den totale overlevelse var 28,7 % af patienterne i pemetrexedarmen i live eller kunne ikke følges op versus 21,7 % i placebo-armen. Den relative behandlingseffekt af pemetrexed var internt konsistent imellem undergrupperne (inklusive sygdomsstadie, induktionsrespons, ECOG performancestatus, rygestatus, køn, histologi og alder) og svarende til det, som blev observeret i analyserne for den ikke-justerede totale overlevelse og progressionsfri overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelsesrate for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebobehandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstelinje induktionsbehandling var den mediane overlevelse 16,9 måneder for pemetrexedarmen og 14,0 måneder for placeboarmen (hazard ratio= 0,78, 95 % CI= 0,64-0,96).

64,3 % af pemetrexedpatienterne og 71,7 % af placebopatienterne fik behandling efter studiet.

PARAMOUNT: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for pemetrexed induktionsbehandling efterfulgt af pemetrexed vedligeholdelsesbehandling versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstofdadministration er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter. Pemetrexed har et steady state-fordelingsvolumen på 9 l/m². In vitro-forsøg tyder på, at omtrent 81 % bindes til plasmaproteiner. Bindningen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion. Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisme i leveren. Pemetrexed udskilles primært med urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter indgift. In vitro-forsøg indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktiv sekretion via OAT3 (organisk anion-transportør).

Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min, og halveringstiden i plasma er 3,5 timer

hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration stiger proportionalt med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)
Saltsyre (til pH justering)
Natriumhydroxid (til pH justering)

6.2 Uforlideligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske. Samtidig indgivelse af pemetrexed og andre lægemidler og fortyndinger er ikke blevet undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas
3 år.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger af Pemetrexed Hospira pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved opbevaring ved temperaturer under 25 °C efter rekonstitutionen af det originale hætteglas. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil normalt højst være 24 timer ved 2 °C-8 til 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I med gummiprop, der indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pakning med 1 hætteglas.

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I med gummiprop, der indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pakning med 1 hætteglas.

Pemetrexed Hospira 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I med gummiprop, der indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Hospira. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.
3. Hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel. Hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel. Hætteglas med 1.000 mg rekonstitueres med 40 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel. Den resulterende opløsning indeholder 25 mg/ml pemetrexed. Sving forsigtigt hvert hætteglas, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul eller grøngul, uden at det har negativ indflydelse på produktets kvalitet. Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8. **Yderligere fortynding er nødvendig.**
4. Den passende mængde rekonstituerede pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel, og indgives som intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropper belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
7. Pemetrexedopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og administration

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrekkende.

Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er kun rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, og de blev ikke betragtet som alvorlige af investigator. Som med andre ikke-blæretrekkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1057/001
EU/1/15/1057/002
EU/1/15/1057/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 10. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 25 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 100 mg pemetrexed.
Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 500 mg pemetrexed.
Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 1.000 mg pemetrexed.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder ca. 54 mg natrium.
Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder ca. 108 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar, farveløs til svagt gul eller grøngul opløsning, der praktisk taget er fri for synlige partikler.

pH-værdien er mellem 7,3 til 8,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed Hospira er indiceret til behandling af kemoterapinaive patienter med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

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

Pemetrexed Hospira er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, hos patienter, hvis sygdom ikke har vist progression umiddelbart efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Pemetrexed Hospira er indiceret som 2. linjes monoterapi til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Pemetrexed Hospira i kombination med cisplatin

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

Pemetrexed Hospira givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed Hospira 500 mg/m² legemesoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie.

Præmedicineringsregime

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der indgives et kortikosteroidpræparat dagen før, på dagen for og dagen efter indgift af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason indgivet oralt 2 gange dagligt (se pkt. 4.4).

For at mindske risikoen for toksicitet skal patienter, der er i behandling med pemetrexed, også have vitamintilskud (se pkt. 4.4). Patienter skal dagligt tage et oralt folsyretilskud eller en multivitaminindeholdende folsyre (350-1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de sidste syv dage inden indgift af den første dosis pemetrexed, og doseringen skal fortsætte under hele behandlingsforløbet og i 21 dage efter indgift af den sidste dosis pemetrexed. Patienter skal også have en intramuskulær injektion af B12-vitamin (1.000 mikrogram) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B12-vitamin kan indgives samme dag som pemetrexed.

Monitorering

Patienter i behandling med pemetrexed skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse trombocytaltal. Inden hver administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Før påbegyndelse af en kemoterapiserie skal patienter opfylde følgende parametre:

Det absolutte neutrofilital (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytaltallet skal være ≥ 100.000 celler/mm³.

Kreatininclearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (ALP), aspartataminotransferase (ASAT eller SGOT) og alaninaminotransferase (ALAT eller SGPT) skal være ≤ 3 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den normale øvre grænseværdi er acceptabelt, hvis patientens lever er beskadiget af tumor.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer i begyndelsen af en efterfølgende serie skal baseres på hæmatologisk nadir eller den maksimale ikke-hæmatologiske toksicitet fra den foregående behandlingsserie. Behandlingen kan eventuelt udsættes, så der er tilstrækkelig tid til rekonvalescens. Efter rekonvalescens skal patienter efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af Pemetrexed Hospira som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – hæmatologiske toksiciteter	
Nadir ANC < 500 /mm ³ og nadir for trombocytter ≥ 50.000 /mm ³	75 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000 /mm ³ uanset Nadir ANC	75 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000/ mm ³ med blødning ^a uanset Nadir ANC	50 % af tidligere dosis (både Pemetrexed Hospira og cisplatin)
^a Disse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på ≥CTC grad 2 blødning.	

Hvis patienter udvikler ikke-hæmatologisk toksicitet ≥ grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed Hospira seponeres, indtil patientens værdier er nået ned på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

Tabel 2 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologiske toksiciteter^{a, b}		
	Dosis af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
Al toksicitet af grad 3 eller 4 undtagen mucositis	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Alle tilfælde af diarré, der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré af grad 3 eller 4.	75 % af tidligere dosis	75 % af tidligere dosis
Mucositis af grad 3 eller 4	50 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)		
^b Undtagen neurotoksicitet		

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed Hospira og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for Pemetrexed Hospira (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
CTC^a-grad	Dosis af Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Dosis af cisplatin (mg/m²)
0-1	100 % af tidligere dosis	100 % af tidligere dosis
2	100 % af tidligere dosis	50 % af tidligere dosis
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v 2.0; NCI 1998)		

Behandlingen med Pemetrexed Hospira skal afbrydes, hvis patienten efter to dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Pemetrexed Hospira til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet

lungecancer i den pædiatriske population.

Patienter med nedsat nyrefunktion (standardformel, der er udviklet af Cockcroft og Gault, eller glomerulær filtrationshastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden)

Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrerne. I kliniske studier krævede patienter med en kreatininclearance på ≥ 45 ml/min ingen særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatininclearance under 45 ml/min, og pemetrexed anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem AST (SGOT), ALAT (SGPT) eller total-bilirubin og pemetrexeds farmakokinetik. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin $> 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi og/eller aminotransferase $> 3,0$ gange den normale øvre grænseværdi (uden forekomst af levermetastaser) eller $> 5,0$ gange den normale øvre grænseværdi (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Hospira er til intravenøs brug. Pemetrexed Hospira skal administreres som en intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages serie.

For information om sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af Pemetrexed Hospira og for instruktioner om fortynding af Pemetrexed Hospira før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

Samtidig brug af vaccination mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pemetrexed kan hæmme knoglemarvsfunktionen, hvilket kan ytre sig som neutropeni, trombocytopeni og anæmi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppression er normalt den dosisbegrænsende toksicitet. Under behandlingen skal patienten monitoreres for myelosuppression, og pemetrexed må ikke gives til patienter, før det absolutte neutrofilantal (ANC) igen er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocyt-tallet igen er ≥ 100.000 celler/mm³. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på nadir ANC, trombocytantal og maksimal ikke-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en mindre toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter af grad 3/4 såsom neutropeni, febril neutropeni og infektion med neutropeni af grad 3/4, når patienterne var i forbehandling med folsyre og B₁₂-vitamin. Alle patienter, der skal behandles med pemetrexed, skal derfor bedes om at tage et profylaktisk tilskud af folsyre og B₁₂-vitamin for at reducere den behandlingsrelaterede toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om hudreaktioner hos patienter, som ikke modtog forbehandling med et kortikosteroidpræparat. Forbehandling med dexamethason (eller tilsvarende) kan reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatininclearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatininclearance på < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance på 45-79 ml/min) skal undgå at tage non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre (>1,3 g daglig) i 2 dage før, på dagen for og i 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens, som er egnet til behandling med pemetrexed, skal behandling med NSAID-præparater med en lang halveringstid afbrydes mindst 5 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusive akut nyresvigt, med pemetrexed både som eneste lægemiddel, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af de patienter, der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, tidligere hypertension eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose blev også indberettet efter markedsføring af lægemidlet både med pemetrexed alene og i kombination med andre cystostatika. De fleste af disse bivirkninger forsvandt efter seponering af pemetrexed. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f. eks hypernatriæmi).

Effekten af ekstracellulærvæske, såsom pleuraeffusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et pemetrexed fase 2-studie med 31 patienter med solide tumorer og stabil ekstracellulærvæske viste ingen forskel i pemetrexeds dosis-normaliserede plasmakoncentrationer eller clearance sammenlignet med patienter uden ekstracellulære væskeansamlinger. Derfor bør drænage af ekstracellulære væskeansamlinger inden behandling med pemetrexed overvejes, men er muligvis ikke nødvendig.

Grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombinationsbehandling med cisplatin forekommer der observationer på svær dehydrering. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed er der ikke almindeligt rapporteret om svære kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser, sædvanligvis når pemetrexed gives i kombination med et andet cytotoxisk lægemiddelstof. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er observeret, havde allerede kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

Svækkelse af immunsystemet er almindelig hos kræftpatienter. Som et resultat heraf frarådes samtidig indgift af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have skadelige genetiske virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem. På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret om tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som fik strålebehandling enten før, under eller efter behandling med pemetrexed. Man skal være særlig opmærksom ved disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved brug af andre radiosensibiliserende stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af radiation recall hos patienter, som uger eller år forinden har modtaget strålebehandling.

Hjælpestoffer

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder cirka 54 mg natrium, svarende til 2,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder cirka 108 mg natrium, svarende til 5,4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Samtidig indgivelse af præparater, som også udskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin), kan resultere i en forsinket clearance af pemetrexed. Der skal udvises forsigtighed, når disse lægemidler bruges i kombination med pemetrexed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1600 mg/dag) og acetylsalicylsyre i høje doser ($\geq 1,3$ g daglig) nedsætte udskillelsen af pemetrexed, og dermed øge forekomsten af bivirkninger relateret til pemetrexed. Der skal derfor udvises forsigtighed ved indgift af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 45-79 ml/min) bør samtidig administration af pemetrexed og NSAID-præparater (for eksempel ibuprofen) eller acetylsalicylsyre i højere doser undgås 2 dage inden, på behandlingsdagen og i 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4).

Da der ikke foreligger data om potentielle interaktioner mellem pemetrexed og NSAID-præparater med længere halveringstid, såsom piroxicam og rofecoxib, skal behandling med disse afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af NSAID-præparater er nødvendig, skal patienterne følges nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaktioner, der er fælles for alle cytotoxiske stoffer:

På grund af den forøgede risiko for trombotiske komplikationer hos cancerpatienter anvendes anti-koagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intra-individuelle variation i koagulationsstatus under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Følgende samtidig brug er kontraindiceret: *Gul feber-vaccine*: risiko for generel vaccinesygdom (se

pkt. 4.3).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Kontraception til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling med pemetrexed. Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pemetrexed til gravide kvinder, men ligesom andre anti-metabolitter formodes pemetrexed at kunne forårsage alvorlige misdannelser, hvis det indgives under graviditeten. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fostret (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pemetrexed udskilles i human mælk, og en påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pemetrexed (se pkt. 4.3).

Fertilitet

På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienterne skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis de oplever træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger relateret til pemetrexed ved både monoterapi og kombinationsbehandling, er knoglemarvssuppression med anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni samt gastrointestinal toksicitet med anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet, forhøjede aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

Bivirkningerne er anført efter MedDRAorganklasser systemet. Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppigheden: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke

almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMDB (Pemetrexed og Cisplatin versus Gemcitabin og Cisplatin, JMCH (Pemetrexed plus Cisplatin versus Cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (Pemetrexed plus den bedste understøttende pleje versus placebo plus den bedste understøttende pleje) og fra efter markedsføring.

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermo-hypodermatitis	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Leukopeni Nedsat hæmoglobin	Febril neutropeni Nedsat trombocytaltal	Pancytopeni	Autoimmun hæmolytisk anæmi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk shock		
Metabolisme og ernæring		Dehydrering				
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed	Cerebrovaskulær hændelse Iskæmisk apopleksi Intrakraniel blødning			
Øjne		Konjunktivitis Tørre øjne Øget tåresekretion Keratoconjunktivitis sicca Øjenlågsødem Okulære overfladelidelser				
Hjerte		Hjertesvigt Arytmi	Angina Myokardieinfarkt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytmier			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og			Lungeemboli Interstitiel			

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
mediastinum			pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi Opkastning Diarré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominal-smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^e			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudocellulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatininclearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshastighed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter Slimhindeinflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma-glutamyltransferase				
Traumer, forgiftninger og			Stråleinduceret øsophagitis Stråleinduceret	Recall fænomen		

MedDRA Organsystem klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
behandlingskomplikationer			pneumonitis			

^a med og uden neutropeni

^b i nogle tilfælde dødelige

^c i nogle tilfælde førende til nekrose i ekstremiteter

^d med respirationsinsufficiens

^e kun set i kombination med cisplatin

^f hovedsageligt i underekstremiteterne

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, folsyreanaloger, ATC-kode L01BA04

Pemetrexed er et bredspektret anti-cancer-antifolat, som virker ved at forstyrre de centrale folatafhængige metaboliske processer, der er afgørende for celledannelsen.

In vitro-forsøg har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres ind i cellerne både via to proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase. Polyglutamatformerne forbliver i cellerne og fungerer som endnu mere potente hæmmere af TS og GARFT. Polyglutamation er en tids- og koncentrationsafhængig proces, som primært finder sted i tumorceller og i mindre grad i normalt væv. Polyglutamerede metabolitter har en forøget intracellulær halveringstid, hvilket resulterer i en forlænget virkning af lægemidlet i maligne celler.

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

Klinisk virkning

Mesoteliom

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed sammen med cisplatin versus cisplatin alene til patienter, der ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som led af malignt pleuramesoteliom, viste, at de patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde en klinisk meningsfuld længere median-levetid på 2,8 måneder end patienter, som kun blev behandlet med cisplatin.

I løbet af studiet blev patienternes behandling suppleret med et lavdosis tilskud af folsyre og B₁₂-vitamin for at mindske toksiciteten. Den primære analyse af dette studie blev udført på en population bestående af alle de patienter, som var randomiseret til en behandlingsarm, og som modtog forsøgsmedicinen (randomiseret og behandlet). Der blev udført en undergruppeanalyse af de patienter, som fik et folsyre- og B₁₂-vitamintilskud under hele studieførløbet (fuldt tilskud). Resultaterne af disse effektanalyser er vist i nedenstående tabel:

Tabel 5. Effekt af pemetrexed sammen med cisplatin versus cisplatin alene til patienter med malignt pleuramesoteliom

Effektparameter	Randomiserede og behandlede patienter		Fuldt tilskud Patienter	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median overlevelse (OS) (måneder)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % - CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank p-værdi*	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogression (måneder)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % - CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank p-værdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvigt (måneder)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % - CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank p-værdi*	0,001		0,001	
Samlet responsrate**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % - CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fishers eksakte p-værdi*	< 0,001		< 0,001	
Forkortelse: CI = konfidensinterval				
* p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.				
** I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiseret og behandlet (N = 225) og fuldt tilskud (N = 167)				

Ved hjælp af lungecancersymptomskalaen blev der påvist en statistisk signifikant bedring af de klinisk relevante symptomer (smerte og dyspnø) i forbindelse med malignt pleuramesoteliom i pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) versus armen med cisplatin alene (218 patienter). Der blev også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene viste sig ved en forbedring af lungefunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen og en med tiden dårligere lungefunktion i kontrolarmen.

Der foreligger en begrænset mængde data for de patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev behandlet med pemetrexed alene. Pemetrexed i en dosis på 500 mg/m² blev undersøgt som enkeltstofbehandling til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

NSCLC, 2. linje-behandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed versus docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungekræft), der tidligere var behandlet med kemoterapi, har vist en median overlevelsestid på 8,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pemetrexed (intent-to-treat-population, N = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (intent-to-treat, N = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på overlevelse var til fordel for pemetrexed versus docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n=399; 9,3 versus 8,0 måneder, justeret HR= 0,78; 95 % CI= 0,61-1,00; p= 0,047) og til fordel for docetaxel for carcinom af pladeepitelceller (n= 172; 6,2 versus 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 % CI= 1,08-2,26; p= 0,018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexed sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret, kontrolleret fase 3-studie tyder på, at effektdata (total overlevelse, progressionsfri overlevelse) for pemetrexed er sammenlignelig for patienter, som tidligere er behandlet med docetaxel (n=41), og patienter, som ikke tidligere har fået docetaxelbehandling (n=540).

Tabel 6. Effekt af pemetrexed versus docetaxel i NSCLC – ITT-populationen

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95 %-CI for medianen	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 %-CI for HR	(0,82-1,20)	
▪ p-værdi for non-inferioritet (HR)	0,226	
Progressionsfri overlevelse (måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 %-CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Tid til behandlingssvigt (TTTF – måneder)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 %-CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Respons (n: kvalificeret til respons)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Responsrate (%) (95 %-CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
▪ Stabil sygdom (%)	45,8	46,4
Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = samlet populationsstørrelse.		

NSCLC, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase III b eller IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) viste, at pemetrexed plus cisplatin (intent-to-treat [ITT] population N=862) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT N=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 %, CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie, havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performancestatus på 0 eller 1.

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

Progressionsfri overlevelse (PFS) og størrelsen af det totale respons var ens mellem de to behandlingsarme: median PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin mod 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret hazard ratio 1.04; 95 % CI = 0,94-1,15) og det totale respons var

30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) for pemetrexed plus cisplatin mod 28,2 % (95 % CI = 25,0-31,4) for gemcitabin plus cisplatin. PFS-data blev delvist bekræftet af en uafhængig gennemgang (400/1725 patienter blev randomiseret og udvalgt til undersøgelsen).

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

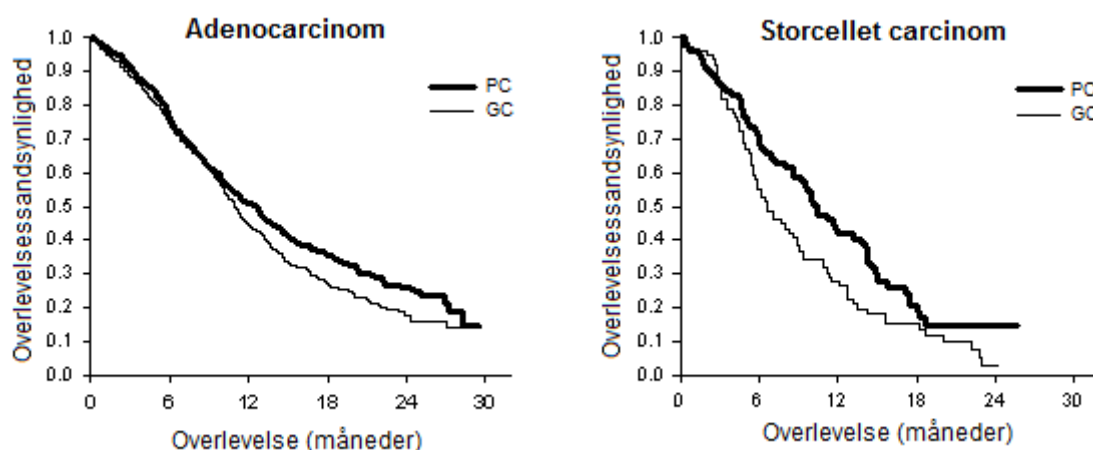
Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin mod gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke- småcellet lungecancer – ITTpopulation og histologiske undergrupper.

ITT-population og histologiske undergrupper	Median overlevelse i måneder (95% CI)				Justeret Hazard ratio (HR) (95 % CI)	Superioritet p-værdi
	pemetrexed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT population (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Store celler (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Andre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Pladeepitelceller (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Forkortelser: CI = konfidensinterval; ITT = intent-to-treat; N = samlet populationsstørrelse.

^a Statistisk signifikans for non-inferioritet med hele konfidensintervallet for HR pænt under 1,17645 for non- inferioritet-margin (p <0,001).

Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse (OS) efter histologi



Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed plus cisplatin inden for de histologiske undergrupper.

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde brug for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; p <0,001), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; p <0,001) og blodpladettransfusioner (1,8 % mod 4,5 %; p=0,002). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %;

p=0,004) og midler med jern (4,3 % mod 7,0 %; p=0,021).

NSCLC, vedligeholdelsesbehandling

JMEN

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) (N = 441) med placebo plus BSC (N = 222) hos patienter med lokalt fremskreden (trin IIIB) eller metastatisk (trin IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke fik bedring efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført 1. linje-(induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥ 10 serier med pemetrexed.

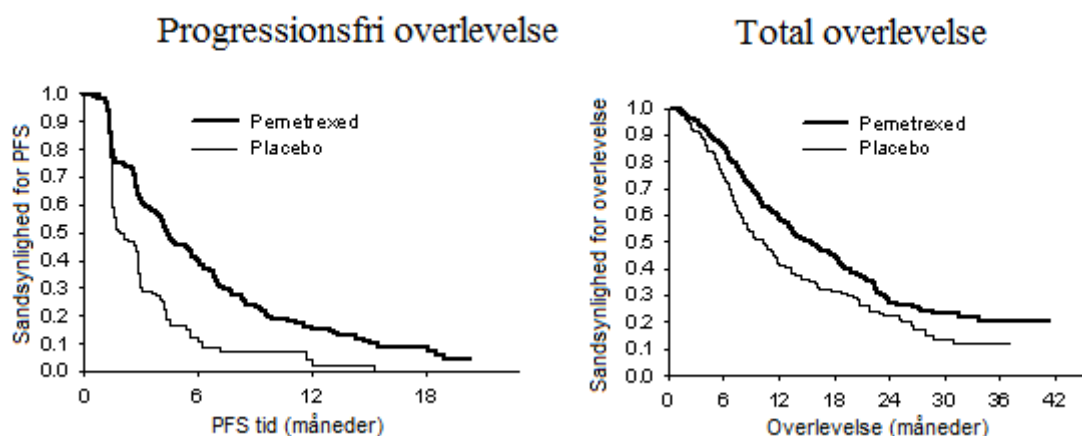
Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placeboarmen (N=581, en uafhængig overvåget population, median på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS-fundene som fastslået af investigator. Den mediane samlede overlevelse (OS) for den totale population (N = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65- 0,95; p = 0,01192).

I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (N = 430, uafhængig overvåget population) var den mediane PFS 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60; p=0,00001. Den mediane OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (N = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,70, 95 % CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Ved at inkludere induktionsfasen blev den mediane OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio=0,71 (95 % CI = 0,56 – 0,88, p=0,002).

PFS- og OS-resultaterne hos patienter med pladecellehistologi tydede ikke på nogen fordel for pemetrexed i forhold til placebo.

Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

JMEN: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Pemetrexed versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller:



PARAMOUNT

Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (N=359) med placebo plus BSC (N=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionsfasen, blev 539 patienter randomiseret til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed eller placebo. 44,9 % af de randomiserede patienter havde komplet/partielt respons, og 51,9 % af de randomiserede patienter havde respons i form af stabil sygdom på pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG- performancestatus på 0 eller 1. Den mediane tid fra start af pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling til start af vedligeholdelsesbehandling var 2,96 måneder i både pemetrexed- og placeboarmen. De randomiserede patienter fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktion). Patienterne fik median 4 serier vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) \geq 6 serier vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

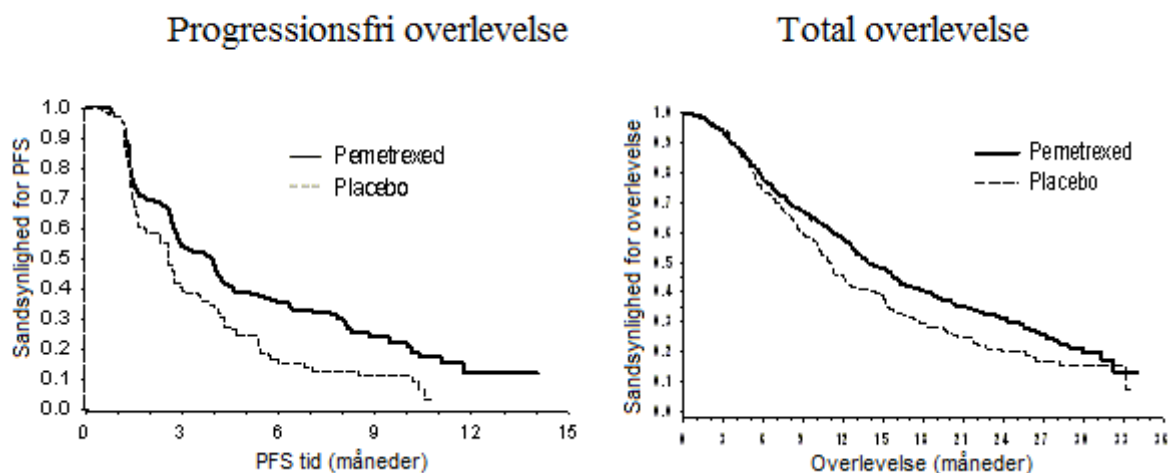
Studiets primære endepunkt blev mødt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexedarmen over for placebo (N = 472, uafhængigt evalueret population, median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorernes vurdering af PFS. Investigatorernes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexedarmen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstelinje-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk superior i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78; 95 % CI=0,64-0,96; p=0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af den totale overlevelse var 28,7 % af patienterne i pemetrexedarmen i live eller kunne ikke følges op versus 21,7 % i placebo-armen. Den relative behandlingseffekt af pemetrexed var internt konsistent imellem undergrupperne (inklusive sygdomsstadie, induktionsrespons, ECOG-performancestatus, rygestatus, køn, histologi og alder) og svarende til det, som blev observeret i

analyserne for den ikke-justerede totale overlevelse og progressionsfri overlevelse. Den 1-årige og 2-årige overlevelsesrate for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebobehandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstelinje induktionsbehandling var den mediane overlevelse 16,9 måneder for pemetrexedarmen og 14,0 måneder for placeboarmen (hazard ratio= 0,78, 95 % CI= 0,64-0,96).

64,3 % af pemetrexedpatienterne og 71,7 % af placebopatienterne fik behandling efter studiet.

PARAMOUNT: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for pemetrexed induktionsbehandling efterfulgt af pemetrexed vedligeholdelsesbehandling versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)



Sikkerhedsprofilerne for vedligeholdelsesbehandlingen med pemetrexed var sammenlignelig i de to studier JMEN og PARAMOUNT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstofadministration er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m² infunderet over 10 minutter. Pemetrexed har et steady state-fordelingsvolumen på 9 l/m². In vitro-forsøg tyder på, at omtrent 81 % bindes til plasmaproteiner. Bindingen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion. Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Pemetrexed udskilles primært med urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter indgift. In vitro-forsøg indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktiv sekretion via OAT3 (organisk anion-transportør).

Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min, og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasmakoncentration stiger proportionalt med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monothioglycerol
Natriumhydroxid (til pH justering)
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforlideligheder

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske. Samtidig indgivelse af pemetrexed og andre lægemidler og fortyndinger er ikke blevet undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

2 år.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 24 timer ved 2-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil normalt højst være 24 timer ved 2-8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et klart hætteglas af type I med indvendig belægning af siliciumdioxid med bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsøgning med et flip-off-låg af plastik. Hætteglassene kan lægges i beskyttende ONCO-TAIN-hylstre.

Et hætteglas indeholder enten 4 ml, 20 ml eller 40 ml af koncentratet.

Pakningsstørrelser

1 x 4 ml hætteglas (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml hætteglas (500 mg/20 ml)

1 x 40 ml hætteglas (1.000 mg/40 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Hospira. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.
3. Den passende mængde pemetrexedkoncentrat skal fortyndes til 100 ml med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel, og indgives som intravenøs infusion over 10 minutter.
4. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropper belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
5. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
6. Pemetrexedopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og administration

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal deskyllles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrekkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er kun rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, og de blev ikke betragtet som alvorlige af investigator. Som med andre ikke-blæretrekkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1057/004
EU/1/15/1057/005
EU/1/15/1057/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 10. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS-TILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannien

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 100 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

ONCO-TAIN

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Rekonstituer og fortynd inden brug.
Kun beregnet til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel bortskaffes i henhold til de gældende regler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1057/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET 100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONS METODE

Rekonstituer og fortynd før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 500 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Mannitol, koncentreret saltsyre, natriumhydroxid (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

ONCO-TAIN

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.

Rekonstituer og fortynd inden brug.
Kun beregnet til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen angående opbevaringsforhold af det rekonstituerede lægemiddel

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ubrugt lægemiddel bortskaffes i henhold til de gældende regler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1057/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET 500 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONS METODE

Rekonstituer og fortynd før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 1.000 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

ONCO-TAIN

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.

Rekonstituer og fortynd inden brug.
Kun beregnet til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen angående opbevaringsforhold af det rekonstituerede lægemiddel

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel bortskaffes i henhold til de gældende regler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1057/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET 1.000 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Rekonstituer og fortynd før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.000 mg

6. ANDET

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

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml indeholder pemetrexednatrium svarende til 25 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 4 ml indeholder pemetrexednatrium svarende til 100 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 20 ml indeholder pemetrexednatrium svarende til 500 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 40 ml indeholder pemetrexednatrium svarende til 1.000 mg pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: monothioglycerol, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1.000 mg/40 ml

1 hætteglas

ONCO-TAIN

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse. Fortynd inden brug.

Kun beregnet til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml hætteglas
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml hætteglas
EU/1/15/1057/006 1.000 mg/40 ml hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml sterilt koncentrat
pemetrexed
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Fortynd før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1.000 mg/40 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

pemetrexed

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Pemetrexed Hospira er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft.

Pemetrexed Hospira anvendes sammen med cisplatin, en anden medicin mod kræft, til behandling af malignt pleuramesoteliom, en kræftform som påvirker lungehinderne, til patienter, som ikke tidligere har fået kemoterapi.

Pemetrexed Hospira er også en behandling, som gives i kombination med cisplatin, som første behandling af patienter med fremskreden lungecancer.

Pemetrexed Hospira kan ordineres til Dem, hvis De har fremskreden lungekræft, og Deres sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

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

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Pemetrexed Hospira

Brug ikke Pemetrexed Hospira

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller hospitalsapotekspersonalet, før De får Pemetrexed Hospira.

Hvis De har eller tidligere har haft nyreproblemer, skal De tale med Deres læge eller hospitalsapotekspersonalet, da De muligvis ikke må få Pemetrexed Hospira.

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

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

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

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

Hvis De har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før De modtager behandling med Pemetrexed Hospira.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge, da der ikke er erfaringer med lægemidlet hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pemetrexed Hospira

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

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

Graviditet

Hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De fortælle det til Deres læge. Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet. Deres læge vil sammen med Dem drøfte den potentielle risiko ved at tage pemetrexed under graviditet. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed.

Amning

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

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 6 måneder efter behandlingen med pemetrexed. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med pemetrexed og i 6 måneder efter. Hvis De ønsker at gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller tidligere end 6 måneder efter, behandlingen er stoppet, skal De søge vejledning hos Deres læge eller på apoteket. Det kan være en god idé at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Pemetrexed Hospira indeholder natrium

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 2,7 % af det anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pemetrexed Hospira 1000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 5,4 % af det anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge Pemetrexed Hospira

Dosis er baseret på Deres højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Pemetrexed Hospira per kvadratmeter legemsoverflade. Deres læge vil bruge dette mål på overfladeareal til at bestemme den rette dosis til Dem. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af Deres blodtal og generelle tilstand.

Hospitalsapoteket, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Pemetrexed Hospira-pulveret med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), før det indgives til Dem.

De vil altid få Pemetrexed Hospira som infusion i en af Deres blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Pemetrexed Hospira tages sammen med cisplatin:

Lægen eller hospitalsfarmaceuten beregner den nødvendige dosis ud fra Deres højde og vægt. Cisplatin indgives også som infusion i en af Deres blodårer, cirka 30 minutter efter at infusionen med Pemetrexed Hospira er afsluttet. Infusionen af cisplatin tager omkring 2 timer.

De vil normalt få infusionen én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

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

Vitamintilskud: Deres læge vil udskrive folsyretabletter (vitamin) eller en multivitamin indeholdende folsyre (350 - 1000 mikrogram) som De skal tage 1 gang dagligt, mens De tager Pemetrexed Hospira. De skal tage mindst 5 doser i løbet af de 7 dage op til den første dosis Pemetrexed Hospira. De skal fortsætte med at tage folsyre i 21 dage efter indgift af den sidste dosis Pemetrexed Hospira. De vil også få en injektion med B₁₂-vitamin (1.000 mikrogram) i løbet af ugen op til første dosis Pemetrexed Hospira og derefter cirka hver 9. uge (svarende til 3 Pemetrexed Hospira behandlingsforløb). De får B₁₂-vitamin og folsyre for at mindske risikoen for mulige toksiske virkninger af kræftbehandlingen.

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

4. Bivirkninger

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

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

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

Bivirkninger med Pemetrexed Hospira kan være:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Infektion

Svælgkatar (en øm hals)

Lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)

Lavt antal hvide blodlegemer

Lavt hæmoglobin niveau

Smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden

Appetitløshed

Opkastning

Diarré

Kvalme

Udslæt

Afskallende hud

Unormale blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion

Træthed

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)

Infektion i blodet

Feber med et lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)

Lavt antal blodplader

Allergisk reaktion

Tab af kropsvæske

Smagsforstyrrelser

Skader på de motoriske nerver, der kan forårsage muskelsvaghed og -svind, primært i arme og ben

Skader på de sensoriske nerver, der kan forårsage tab af følesans, brændende smerter og ustabil gang

Svimmelhed

Betændelse eller hævelse i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet)

Tørre øjne
Våde øjne
Tørhed i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet) og hornhinden (det klare lag foran iris og pupillen)
Hævelse af øjenlågene
Øjenlidelse med tørhed, tåreflåd, irritation og/eller smerter
Hjertesvigt (tilstand, der påvirker dine hjertemusklers pumpekraft)
Uregelmæssig hjerterytme
Dårlig fordøjelse
Forstoppelse
Mavesmerter
Lever: stigninger i de stoffer i blodet, der dannes af leveren
Øget hudpigmentering
Kløende hud
Udslæt på kroppen, hvor hvert mærke ligner en skydeskive
Hårtab
Nældefeber
Nyresvigt
Nedsat nyrefunktion
Feber
Smerte
Overskydende væske i kropsvævet, der forårsager hævelse
Brystsmerter
Betændelse og sår dannelse i slimhinderne i fordøjelseskanalen

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)

Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader
Slagtilfælde
Slagtilfælde, hvor en blodåre, der fører til hjernen, er blokeret
Blødning på indersiden af kraniet
Angina (brystsmerter forårsaget af et fald i blodgennemstrømningen til hjertet)
Hjerteanfald
Forsnævring eller blokering af koronararterierne
Unormal hjerterytme
Mangelfuld tilførsel af blodet til arme og ben
Blokering i en blodåre i lungerne
Betændelse og ardannelse i hinden som dækker lungerne, samt åndedrætsproblemer
Frisk, rødt blod fra endetarmsåbningen
Blødning i mave-tarmkanalen
Rifter i tarmen
Betændelse i slimhinden i spiserøret
Betændelse i slimhinden i tyktarmen som kan være ledsaget af blødning i tarm- eller endetarm (ses kun i kombination med cisplatin)
Betændelse, væskeansamling, hudrødme og beskadigelse af spiserørets slimhindeoverflade, forårsaget af strålebehandling
Betændelse i lungerne forårsaget af strålebehandling

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1000 personer)

Ødelæggelse af røde blodlegemer
Anafylaktisk chok (alvorlig allergisk reaktion)
Betændelsestilstand i leveren
Rødmen af huden
Hududslæt, der udvikler sig udover et tidligere bestrålet område

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Infektioner i hud og blødt væv
Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig reaktion i hud og slimhinderne, der kan være livstruende)

Toksisk epidermal nekrolyse (en alvorlig hudreaktion, der kan være livstruende)
Autoimmun lidelse, der resulterer i hududslæt og blærer på ben, arme og mave
Betændelse i huden med blæredannelse, der er fyldt med væske
Skrøbelig hud, blærer, skader og ardannelse i huden
Rødmen, smerter og hævelse hovedsageligt i benene
Betændelse i hud og fedtlaget under huden (pseudocellulitis)
Betændelse i huden (dermatitis)
Huden kan blive betændt, kløende, rød, sprunken og ru
Intenst kløende pletter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data

Diabetessygdom, som hovedsageligt skyldes nyresygdom

Nyresygdom, hvor bestemte celler (tubulære epitelceller) i nyreangene dør.

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

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Pemetrexed Hospira utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger: Produktet skal anvendes med det samme. Hvis produktet er forberedt som angivet, har genfortyndede opløsninger og infusionsopløsninger af pemetrexed vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved køleskabstemperatur (2°C til 8°C).

Den rekonstituerede opløsning er klar og varierer i farve fra farveløs til gul eller grøngul, hvilket ikke påvirker produktets kvalitet. Lægemidler til injektion (parenterale lægemidler) skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der ses partikler, må medicinen ikke indgives.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pemetrexed Hospira indeholder:

Det aktive stof er pemetrexed.

Pemetrexed Hospira 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas

indeholder 100 milligram pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pemetrexed Hospira 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas indeholder 500 milligram pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pemetrexed Hospira 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas indeholder 1.000 milligram pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

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

De øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), saltsyre (til pH justering) og natriumhydroxid (til pH justering). Se punkt 2 "Pemetrexed indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed Hospira er et pulver til koncentrat til infusionsvæskeopløsning i hætteglas. Det er et hvidt til lysegult eller grøngult frysetørret pulver.

Hver pakke indeholder et hætteglas med 100 mg, 500 mg eller 1.000 mg pemetrexed (pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Fremstiller

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannien

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

MT
Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Pemetrexed Hospira på Det Europæiske
Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Hospira. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at levere den angivne mængde.
3. Rekonstituer hvert 100 mg hætteglas med 4,2 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Rekonstituer hvert 500 mg hætteglas med 20 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Rekonstituer hvert 1.000 mg hætteglas med 40 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Sving forsigtigt hvert hætteglas, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen er klar og kan variere i farve fra farveløs til gul eller grøngul, uden at det har negativ indflydelse på produktets kvalitet. Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,6-7,8. Yderligere fortynding er nødvendig.

4. Den passende mængde rekonstituerede pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, uden konserveringsmiddel, og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
5. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropper, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske.
6. Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
7. Pemetrexedopløsninger er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og indgivelse: Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrekkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretrekkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml til koncentrat til infusionsvæske, opløsning pemetrexed

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Pemetrexed Hospira er et lægemiddel, der anvendes til behandling af kræft.

Pemetrexed Hospira anvendes sammen med cisplatin, en anden medicin mod kræft, til behandling af malignt pleuramesoteliom, en kræftform som påvirker lungehinderne, til patienter, som ikke tidligere har fået kemoterapi.

Pemetrexed Hospira er også en behandling, som gives i kombination med cisplatin, som første behandling af patienter med fremskreden lungecancer.

Pemetrexed Hospira kan ordineres til Dem, hvis De har fremskreden lungekræft, og Deres sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

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

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Pemetrexed Hospira Brug ikke Pemetrexed Hospira

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller hospitalsapotekspersonalet, før De får Pemetrexed Hospira.

Hvis De har eller tidligere har haft nyreproblemer, skal De tale med Deres læge eller hospitalsapotekspersonalet, da De muligvis ikke må få Pemetrexed Hospira.

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

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

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

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

Hvis De har en væskeansamling omkring lungerne, vil lægen muligvis beslutte at fjerne denne væske, før De modtager behandling med Pemetrexed Hospira.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge, da der ikke er erfaringer med lægemidlet hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pemetrexed Hospira

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

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

Graviditet

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel. Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet. Deres læge vil sammen med Dem drøfte den potentielle risiko ved at tage pemetrexed under graviditet. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed.

Amning

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

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 6 måneder efter behandlingen med pemetrexed. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med pemetrexed og i 6 måneder efter. Hvis De ønsker at gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller tidligere end 6 måneder efter, behandlingen er stoppet, skal De søge vejledning hos Deres læge eller på apoteket. Det kan være en god idé at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Pemetrexed Hospira indeholder natrium

Et hætteglas med 4 ml indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Et hætteglas med 20 ml indeholder cirka 54 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Dette svarer til 2,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Et hætteglas med 40 ml indeholder cirka 108 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Dette svarer til 5,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge Pemetrexed Hospira

Dosis er baseret på Deres højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Pemetrexed Hospira per kvadratmeter legemsoverflade. Deres læge vil bruge dette mål på overfladeareal til at bestemme den rette dosis til Dem. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af Deres blodtal og generelle tilstand.

Hospitalsapoteket, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Pemetrexed Hospira-koncentratet med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), før det indgives til Dem.

De vil altid få Pemetrexed Hospira som infusion i en af Deres blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Pemetrexed Hospira tages sammen med cisplatin:

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

Cisplatin indgives også som infusion i en af Deres blodårer, cirka 30 minutter efter at infusionen med Pemetrexed Hospira er afsluttet. Infusionen af cisplatin tager omkring 2 timer.

De vil normalt få infusionen én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler:

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

Vitamintilskud: Deres læge vil udskrive folsyretabletter (vitamin) eller en multivitamin indeholdende folsyre (350 - 1000 mikrogram) som De skal tage 1 gang dagligt, mens De tager Pemetrexed Hospira. De skal tage mindst 5 doser i løbet af de 7 dage op til den første dosis Pemetrexed Hospira. De skal fortsætte med at tage folsyre i 21 dage efter indgift af den sidste dosis Pemetrexed Hospira. De vil også få en injektion med B₁₂-vitamin (1.000 mikrogram) i løbet af ugen op til første dosis Pemetrexed Hospira og derefter cirka hver 9. uge (svarende til 3 Pemetrexed Hospira behandlingsforløb). De får B₁₂-vitamin og folsyre for at mindske risikoen for mulige toksiske virkninger af kræftbehandlingen.

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

4. Bivirkninger

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

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

- Feber eller infektion (almindelig): Hvis Deres temperatur er 38 °C eller højere, hvis De sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi De muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). En infektion (sepsis -

blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre døden.

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

Bivirkninger med Pemetrexed Hospira kan være:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Infektion

Svælgkatar (en øm hals)

Lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)

Lavt antal hvide blodlegemer

Lavt hæmoglobin niveau

Smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden

Appetitløshed

Opkastning

Diarré

Kvalme

Udslæt

Afskallende hud

Unormale blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion

Træthed

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)

Infektion i blodet

Feber med et lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)

Lavt antal blodplader

Allergisk reaktion

Tab af kropsvæske

Smagsforstyrrelser

Skader på de motoriske nerver, der kan forårsage muskelsvaghed og -svind, primært i arme og ben

Skader på de sensoriske nerver, der kan forårsage tab af følesans, brændende smerter og ustabil gang

Svimmelhed

Betændelse eller hævelse i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet)

Tørre øjne

Våde øjne

Tørhed i bindehinden (membranen, der omkranser øjenlågene og dækker det hvide i øjet) og

hornhinden (det klare lag foran iris og pupillen)

Hævelse af øjenlågene

Øjenlidelse med tørhed, tåreflåd, irritation og/eller smerter

Hjertesvigt (tilstand, der påvirker dine hjertemusklers pumpekraft)

Uregelmæssig hjerterytme

Dårlig fordøjelse

Forstoppelse

Mavesmerter
Lever: stigninger i de stoffer i blodet, der dannes af leveren
Øget hudpigmentering
Kløende hud
Udslæt på kroppen, hvor hvert mærke ligner en skydeskive
Hårtab
Nældefeber
Nyresvigt
Nedsat nyrefunktion
Feber
Smerte
Overskydende væske i kropsvævet, der forårsager hævelse
Brystsmerter
Betændelse og sår dannelse i slimhinderne i fordøjelseskanalen

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)

Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader
Slagtilfælde
Slagtilfælde, hvor en blodåre, der fører til hjernen, er blokeret
Blødning på indersiden af kraniet
Angina (brystsmerter forårsaget af et fald i blodgennemstrømningen til hjertet)
Hjerteanfald
Forsnævring eller blokering af koronararterierne
Unormal hjerterytme
Mangelfuld tilførsel af blodet til arme og ben
Blokering i en blodåre i lungerne
Betændelse og ardannelse i hinden som dækker lungerne, samt åndedrætsproblemer
Frisk, rødt blod fra endetarmsåbningen
Blødning i mave-tarmkanalen
Rifter i tarmen
Betændelse i slimhinden i spiserøret
Betændelse i slimhinden i tyktarmen som kan være ledsaget af blødning i tarm- eller endetarm (ses kun i kombination med cisplatin)
Betændelse, væskeansamling, hudrødme og beskadigelse af spiserørets slimhindeoverflade, forårsaget af strålebehandling
Betændelse i lungerne forårsaget af strålebehandling

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1000 personer)

Ødelæggelse af røde blodlegemer
Anafylaktisk chok (alvorlig allergisk reaktion)
Betændelsestilstand i leveren
Rødmen af huden
Hududslæt, der udvikler sig udover et tidligere bestrålet område

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)

Infektioner i hud og blødt væv
Stevens-Johnson syndrom (en alvorlig reaktion i hud og slimhinderne, der kan være livstruende)
Toksisk epidermal nekrolyse (en alvorlig hudreaktion, der kan være livstruende)
Autoimmun lidelse, der resulterer i hududslæt og blærer på ben, arme og mave
Betændelse i huden med blæredannelse, der er fyldt med væske
Skrøbelig hud, blærer, skader og ardannelse i huden
Rødmen, smerter og hævelse hovedsageligt i benene
Betændelse i hud og fedtlaget under huden (pseudocellulitis)
Betændelse i huden (dermatitis)
Huden kan blive betændt, kløende, rød, sprunken og ru
Intenst kløende pletter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data
Diabetessygdom, som hovedsageligt skyldes nyresygdom
Nyresygdom, hvor bestemte celler (tubulære epitelceller) i nyreangene dør.

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

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Infusionsopløsninger: Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil normalt højst være 24 timer ved 2-8 °C.

Lægemidler til injektion (parenterale lægemidler) skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der ses partikler, må medicinen ikke indgives.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pemetrexed Hospira indeholder:

Aktivt stof: pemetrexed. En ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 25 mg pemetrexed. Yderligere fortynding af sundhedspersonalet er påkrævet før indgivelse.

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 100 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 500 mg pemetrexed.

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder pemetrexednatrium svarende til 1.000 mg pemetrexed

Øvrige indholdsstoffer: monothioglycerol, natriumhydroxid (til pH justering) og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Pemetrexed Hospira indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar, farveløs til svagt gul eller grøngul opløsning, der praktisk taget er fri for synlige partikler, i et hætteglas.

Hver pakke indeholder et hætteglas med 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml eller 1.000 mg/40 ml pemetrexed (som pemetrexednatrium).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Fremstiller

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannien

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed Hospira. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at levere den angivne mængde.

3. Den passende mængde af pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, uden konserveringsmiddel, og indgives som langsom intravenøs infusion over 10 minutter.
4. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropposer, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske.
5. Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
6. Pemetrexedopløsninger er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og indgivelse:

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke-blæretækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.