

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder tilnærmet 11 mg (0,48 mmol) natrium.

Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder tilnærmet 54 mg (2,35 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).
Hvitt til enten lysegult eller grønn-gult lyofilisert kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

Pemetrexed Krka i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av kjemoterapi-naive pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pemetrexed Krka skal bare administreres under veiledning av en lege som har erfaring med kjemoterapi mot kreft.

Pemetrexed Krka i kombinasjon med cisplatin

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

Pemetrexed Krka som monoterapi

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

Premedisinering

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

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

Overvåking

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

Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

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

Dosejusteringer

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

Tabell 1 – Dosejusteringstabell for Pemetrexed Krka (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - hematologisk toksisitet	
Nadir ANC < 500/mm ³ og nadir blodplattetall ≥ 50 000/mm ³	75 % av forutgående dose (både Pemetrexed Krka og cisplatin)
Nadir blodplattetall < 50 000/mm ³ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både Pemetrexed Krka og cisplatin)
Nadir blodplattetall < 50 000/mm ³ med blødning ^a , uansett nadir ANC	50 % av forutgående dose (både Pemetrexed Krka og cisplatin)

^a Disse kriterier oppfyller betingelsene fra National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

(CTC versjon 2.0; NCI 1998) for definisjon av \geq CTC grad 2 blødning.

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

	Pemetrexed Krka (mg/m²)	Cisplatin (mg/m²)
Enhver toksisitet av Grad 3 eller 4 unntatt mukositt	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Enhver diaré som trenger sykehusinnleggelse (uansett grad) eller Grad 3 eller 4 diaré	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Mukositt av Grad 3 eller 4	50 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose

^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998)
^bUnntatt nevrotoksisitet

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

CTC^a Grad	Pemetrexed Krka (mg/m²)	Cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose
2	100 % av forutgående dose	50 % av forutgående dose

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrik populasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (standard cockcroft og gault formel eller glomerulær filtrasjonshastighet, målt ved Tc99m-DPTA serum clearance-metoden)

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke påvist sammenheng mellom ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total bilirubin, og

pemetrekseds farmakokinetikk. Pasienter med nedsatt leverfunksjon slik som bilirubin > 1,5 ganger øvre grense for normalverdien og/eller aminotransferase > 3,0 ganger øvre grense for normalverdien (i fravær av levermetastaser) eller > 5,0 ganger øvre grense for normalverdiene (med levermetastaser) har imidlertid ikke vært spesifikt undersøkt.

Administrasjonsmåte

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

For forsiktighetsregler vedrørende håndtering eller administrering av Pemetrexed Krka, og for instruksjoner om rekonstituering og fortykning av Pemetrexed Krka før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksed-behandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksed-administrasjon (se pkt. 4.5).

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

Betydningen av pleuravæske, slik som pleuraeffusjon eller ascites, ved pemetreksedbehandling er ikke fullstendig kjent. En fase-2 studie på pemetreksed hos 31 pasienter med solide tumorer med stabil pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert plasmakonsentrasjon eller clearance av pemetreksed sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæsken. Tapping av pleuravæsken før pemetreksedbehandling bør derfor vurderes, men er ikke nødvendig.

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

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

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

Pemetreksed kan gi genetisk skadelige effekter. Kjønnsmodne menn frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 3 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under pemetreksedbehandlingen og i 6 måneder etter fullført behandling (se pkt. 4.6).

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

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

Hjelpestoffer

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 80 ml/min), kan høye doser av ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs som ibuprofen $>$ 1600 mg/dag) og høydose acetylsalisylsyre (\geq 1,3 g/dag) redusere pemetreksedeliminering og som en konsekvens, øke faren for

bivirkninger. Det anbefales derfor forsiktighet når høye doser NSAIDs eller høye doser acetylsalisylsyre gis samtidig med pemetreksed til pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 80 ml/min).

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

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

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

Samtidig bruk er kontraindisert

Vaksine mot gul-feber: Fare for dødelig generell vaksinesykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Pemetreksed kan ha skadelige effekter på arvematerialet. Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Kjønnsmodne menn anbefales å bruke effektive prevensjonstiltak og frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 3 måneder etterpå.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene relatert til pemetreksed, enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon, er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøyтроpeni, leukopeni og trombocytopeni; samt gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mukositt og stomatitt. Andre bivirkninger inkluderer nyretoksitet, økning i aminotransferaser, alopesi, fatigue, dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Bivirkninger som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

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

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende termer er benyttet for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon ^a Faryngitt	Sepsis ^b			Dermo-hypodermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøyтроpeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaksforandring Perifer motorisk nevropati	Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			

		Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet				
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Keratokonjunktivitt sicca Øyelokksødem Overflatesykdom på øyet				
Hjertesykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokardinfarkt Koronararteriesykdom Supraventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin aminotransferase Forhøyet aspartat aminotransferase		Hepatitt		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Hudeksfoliasjon	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitt Ervervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudocell	

					ulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatininclea rance Økt blodkreatinin ^e	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjonshasti ghet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma- glutamyltransf erese				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert øsofagitt Stråleindusert pneumonitt	Recall phenomenon		

^a med eller uten nøyotropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøyotropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polyneuropati og utslett. Forventede komplikasjoner etter overdosering omfatter benmargssuppresjon som gir seg utslag i nøyotropeni, trombocytopeni og anemi. I tillegg kan infeksjon med eller uten feber, diaré og/eller mukositt forekomme. Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes med blodverdier, og bør få adekvat støttebehandling etter behov.

Det bør vurderes bruk av kalsiumfolinat/folinsyre ved behandling av overdosering med pemetreksed.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Pemetrexed Krka (pemetreksed) er et anticancer antifolatmiddel med multiple mål, som virker ved å

avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjonen.

In vitro-studier har vist at pemetreksed opptrer som et multimålsøkende antifolat ved å hemme tymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamid-ribonukleotid-formyltransferase (GARFT), som er de avgjørende folatavhengige enzymene ved de novo biosyntese av tymidin- og purinnukleotider. Pemetreksed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer transportsystemet og ved membranfolatbindingsprotein transportsystemet. Når den først er i cellen vil pemetreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzymet folylpolyglutamat syntetase. Polyglutamatformene bevares i cellene og er enda sterkere hemmere av TS og GARFT. Polyglutamatasjon er en tids- og konsentrasjonsavhengig prosess som forekommer i tumorceller og, i mindre grad, i normalt vev. Polyglutamerte metabolitter har økt intracellulær halveringstid som gir forlenget virkning av legemidlet i ondartede celler.

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

Klinisk effekt

Mesoteliom

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

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

Tabell 5. Effekt av pemetreksed + cisplatin versus cisplatin ved malignt pleuralt mesoteliom

Effektparameter	Randomiserte og behandlede pasienter		Fullt tilskudd pasienter	
	Pemetreksed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log rank p-verdi ^a	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log rank p-verdi ^a	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log rank p-verdi ^a	0,001		0,001	
Total respons-rate ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fisher's eksakte p-verdi ^a	< 0,001		< 0,001	
Forkortelser: KI = konfidensintervall.				
^a p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.				
^b I pemetreksed/cisplatin-armen, randomiserte og behandlede (N = 225) og med fullt tilskudd (N = 167).				

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerter og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed/cisplatin-armen (212 pasienter)

sammenlignet med bare cisplatin-armen (218 pasienter), i henhold til Lung Cancer Symptom Scale. Det ble også påvist statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Skille mellom behandlingsarmene ble oppnådd ved forbedring i lungefunksjon i pemetreksed/cisplatin-armen, og forverring over tid av lungefunksjonen i kontrollarmen.

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

NSCLC, andrelinjebehandling

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

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

Tabell 6. Effekt av pemetreksed versus docetaxel i NSCLC – ITT-populasjon

	Pemetreksed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(N=283)	(N=288)
•Median (m)	8,3	7,9
•95 % KI for median	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
•HR	0,99	
•95 % KI for HR	(0,82 – 1,20)	
•Non-inferioritet p-verdi (HR)	0,226	
Overlevelse uten progresjon (måneder)	(N=283)	(N=288)
•Median	2,9	2,9
•HR (95 % KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(N=283)	(N=288)
•Median	2,3	2,1
•HR (95 % KI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(N=264)	(N=274)
•Responsrate (%) (95 % KI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
•Stabil sykdom (%)	45,8	46,4
Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hasard ratio; ITT = behandlingshensikt (intent-to-treat); N = total populasjonstørrelse.		

NSCLC, førstelinjebehandling

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

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

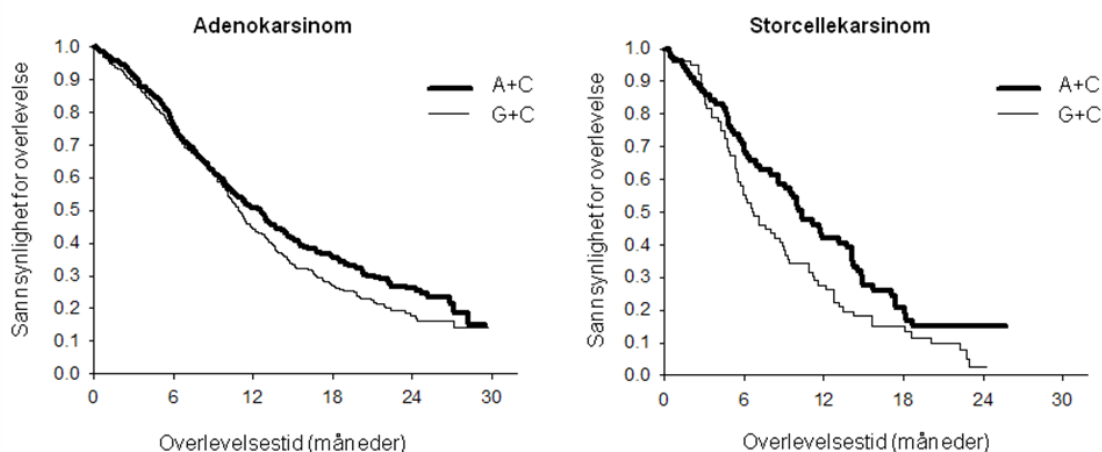
Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate var lik mellom behandlingsarmene: median PFS var 4,8 måneder for pemetreksed pluss cisplatin mot 5,1 måneder for gemcitabin pluss cisplatin (justert hasard ratio (HR) 1,04; 95 % KI = 0,94-1,15), og total responsrate var 30,6 % (95 % KI = 27,3-33,9)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

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

Tabell 7. Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)				Justert hasard ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	Pemetreksed + cisplatin		Gemcitabin + cisplatin			
ITT-populasjon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarsinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellet karsinom (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
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
Plateepitelkarcinom (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050
Forkortelser: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N = total populasjonsstørrelse.						
^a Statistisk signifikant for non-inferioritet, med hele konfidensintervallet for HR godt under non-inferioritet marginen på 1,17645 (p < 0,001).						

Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse ved histologi



A + C = Pemetreksed + Cisplatin
 G + C = Gemcitabine + Cisplatin

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

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

NSCLC, vedlikeholdsbehandling

JMEN

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

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

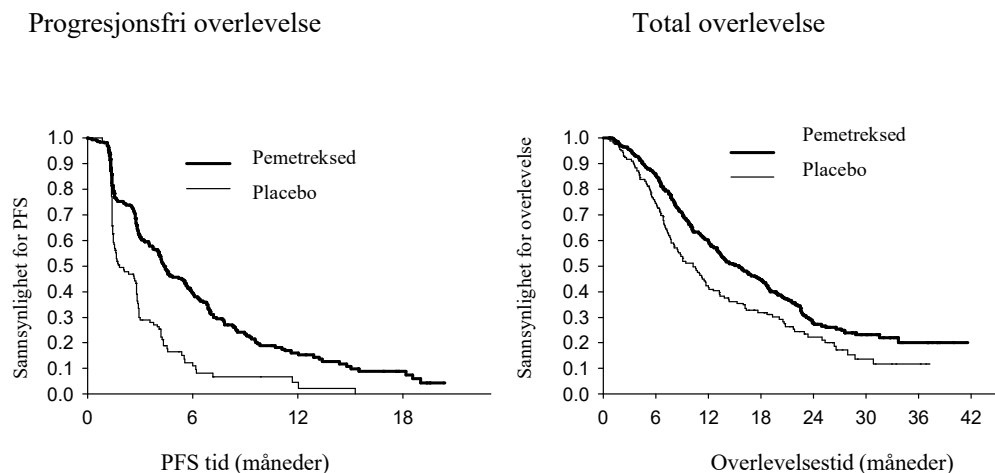
I overensstemmelse med andre pemetreksed-studier ble en forskjell i effekt ifølge NSCLC-histologi sett i JMEN. For pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (N=430, uavhengig vurdert populasjon) var median PFS 4,4 måneder for pemetreksed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hasard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

Inkludert induksjonsfasen var median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi 18,6 måneder for pemetreksed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hasard ratio = 0,71 (95 % KI = 0,56-0,88, p=0,002).

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

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

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



PARAMOUNT

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase3-studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (N = 359) med placebo pluss BSC (N = 180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin-induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin-induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling skulle ha en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin-induksjonsbehandling til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placeboarmen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjon)-behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

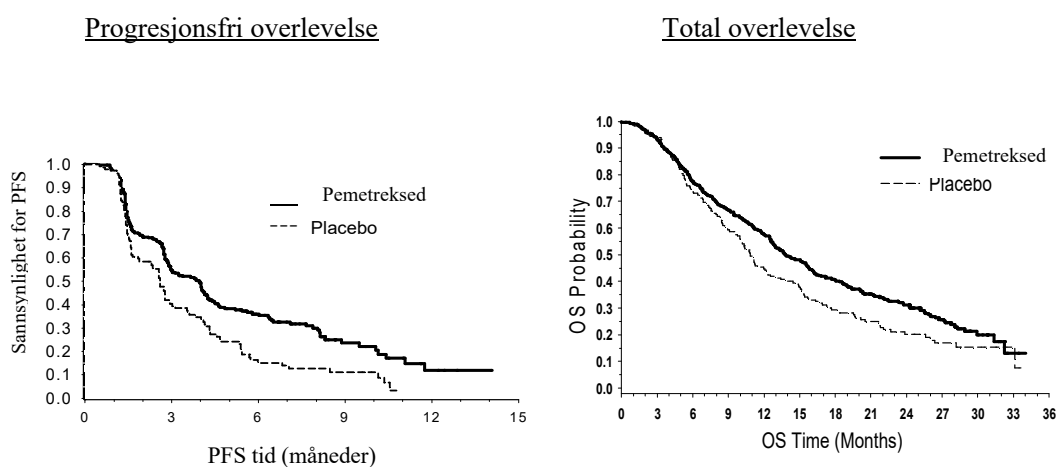
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placebo-armen (N = 472, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hasard ratio = 0,64, 95 % KI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Den uavhengige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

Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk superior i forhold til placebo for total overlevelse (median 13,9 måneder versus

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

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

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



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed etter administrasjon som monoterapi er vurdert hos 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk aniontransportør).

Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance på 90 ml/min). Interindividuelle variasjoner for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Total systemisk eksponering av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingsssykluser.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Administrasjon av pemtreksed til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en 9-måneders studie med intravenøs bolusinjeksjon hos beaglehunder ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av det spermieproduserende epitelet). Dette antyder at pemtreksed kan svekke fertiliteten hos menn. Fertiliteten hos hunner har ikke vært undersøkt.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering) (E524)

6.2 Uforlikeligheter

Pemtreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske. Ettersom det ikke er gjort andre forlikelighetsstudier, skal ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for pemtreksed oppløsning og tilberedt infusjonsvæske er påvist til 24 timer ved 2 °C til 8 °C (og 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og lagringsforhold før bruk. Lagringstid skal ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pemtrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml hetteglass (transparent glass type I) med bromobutyl gummipropp og aluminiumshette med polypropylen avrivningsdel (merket "FLIP OFF") som inneholder 100 mg pemtreksed. Tilgjengelig pakning på ett hetteglass i ytterkartong.

Pemtrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

50 ml hetteglass (transparent glass type I) med bromobutyl gummipropp og aluminiumshette med

polypropylen avrivningsdel (merket "FLIP OFF") som inneholder 500 mg pemetreksed. Tilgjengelig pakning på ett hetteglass i ytterkartong.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortykning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.

2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Krka som er nødvendig. Hvert 100 mg hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.

3. Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at preparatets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. Ytterligere fortykning er nødvendig.

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortykkes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.

5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer.

6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.

7. Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. maj 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješkacesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, saltsyre, natriumhydroksid (E524).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1283/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, saltsyre, natriumhydroksid (E524).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1283/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra kravet om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat
pemetreksed

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

KRKA

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat
pemetreksed

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

KRKA

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pemetrexed Krka 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Pemetrexed Krka 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning pemetreksed

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Pemetrexed Krka er og hva det brukes mot

Pemetrexed Krka er et legemiddel som brukes til behandling av kreft.

Pemetrexed Krka gis i kombinasjon med cisplatin, et annet legemiddel mot kreft, for behandling av ondartet pleuralt mesoteliom, en form for kreft som angriper hinnen rundt lungene, til pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi (innledende behandling)..

Pemetrexed Krka gis også i kombinasjon med cisplatin, som innledende behandling av pasienter med langtkommen lungekreft.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Pemetrexed Krka

Bruk ikke Pemetrexed Krka

- dersom du er allergisk overfor pemetreksed eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer. Du skal avbryte ammingen så lenge du får behandling med Pemetrexed Krka.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gul-feber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykehusapotek før du bruker Pemetrexed Krka.

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

Før hver infusjon skal det tas blodprøver for å vurdere om du har tilstrekkelig god nyre- og

leverfunksjon, og for å kontrollere at du har høye nok verdier av blodcellemålinger til å kunne få Pemetrexed Krka. Legen kan bestemme at dosen skal endres eller utsette behandlingen av deg, avhengig av din generelle helsetilstand og av om blodprøveverdiene dine er for lave. Hvis du også får cisplatin vil legen forsikre seg om at du får tilført nok væske, og at du får nødvendig behandling før og etter at du har fått cisplatin, for å unngå at du kaster opp.

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

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

Dersom du har en hjertelidelse eller historie med hjertelidelse skal du fortelle det til legen din.

Hvis du har væskeansamling rundt lungene, kan legen bestemme at væsken må fjernes før du kan få Pemetrexed Krka.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom, ettersom det ikke er erfaring med dette legemidlet hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pemetrexed Krka

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

Snakk med lege eller sykehusapotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet

Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, . Pemetrexed Krka skal ikke brukes under graviditet. Legen kan fortelle deg om mulig risiko ved å bruke Pemetrexed Krka under graviditeten. Kvinner må bruke effektiv prevensjon under Pemetrexed Krka-behandling og i 6 måneder etter å ha mottatt siste dose.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer.
Amming skal avbrytes under Pemetrexed Krka-behandling.

Fertilitet

Menn rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under og opp til 3 måneder etter avsluttet Pemetrexed Krka-behandling. Menn skal derfor benytte sikker prevensjon under og opp til 3 måneder etter avsluttet behandling. Dersom du ønsker å få barn i løpet av behandlingen eller de 3 månedene etter behandlingen, bør du snakke med lege eller apotek. Pemetrexed Krka kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med lege for å få råd om lagring av sædceller før behandlingen begynner.

Kjøring og bruk av maskiner

Pemetrexed Krka kan gjøre at du føler deg trett. Du skal derfor være forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Pemetrexed Krka inneholder natrium

Pemetrexed Krka 100 mg inneholder mindre en 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Pemetrexed Krka 500 mg inneholder 54 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette

tilsvarer 2,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Pemetrexed Krka

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

Du får alltid Pemetrexed Krka som infusjon i en vene (blodåre). Infusjonen varer omtrent 10 minutter.

Når Pemetrexed Krka gis i kombinasjon med cisplatin:

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

Du vil vanligvis få infusjonen en gang hver tredje uke.

Andre legemidler:

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- Feber eller infeksjon (henholdsvis vanlig, eller svært vanlig): hvis du har feber på 38 °C eller høyere, svetter eller har andre tegn på infeksjon (fordi du kan ha lavere verdier av hvite blodceller enn normalt, noe som er svært vanlig). Infeksjonen (sepsis) kan være alvorlig og kan føre til dødsfall.
- Hvis du begynner å få brystmerter (vanlig) eller høy puls (mindre vanlig).
- Hvis du får smerter, rødme, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergiske reaksjoner: hvis du får hudutslett (svært vanlig) / svie eller en prikkende følelse (vanlig), eller får feber (vanlig). Hudreaksjoner kan i sjeldne tilfeller være alvorlig, og kan føre til dødsfall. Ta kontakt med legen din hvis du får et alvorlig hudutslett, eller kløe, eller blemmedannelse (Steven-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis du blir trett, føler deg svak, lett blir andpusten eller hvis du er blek (fordi du kan ha lavere verdier av de røde blodcellene enn normalt, noe som er svært vanlig).
- Hvis du har blødninger fra gummene, nesen eller munnen, eller blødninger som ikke gir seg,

rødlig eller rosafarget urin, uventede blåmerker (fordi du kan ha lavere verdier av blodplater enn normalt, noe som er vanlig).

- Hvis du merker plutselig åndenød, intens brystsmerte eller hoste med blodig oppspytt (mindre vanlig) (det kan bety at det er en blodpropp i en blodåre i lungene).

Bivirkninger med Pemetrexed Krka kan omfatte:

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

Infeksjon
Faryngitt (sår hals)
Lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)
Lavt antall hvite blodceller
Lavt hemoglobinnivå (anemi)
Smerter, rødhet, hevelser eller sår i munnen
Manglende matlyst
Oppkast
Diaré
Kvalme
Hudutslett
Hudavskalling
Unormale blodverdier som viser redusert nyrefunksjon
Utmattelse, tretthet (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Sepsis (infeksjon i blodet)
Feber med lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)
Lavt antall blodplater
Allergisk reaksjon
Væsketap
Endret smakssans
Skade på motoriske nerver som kan forårsake svakhet i muskler, og tap av muskler; hovedsaklig i armer og ben
Skade på sensoriske nerver som kan forårsake tap av følelse, brennende smerte og ustø gange
Svimmelhet
Betennelse eller hevelse i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet)
Tørre øyne
Fuktige øyne
Tørret i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet) og hornhinnen (det klare laget foran iris og pupillen).
Hevelse i øyelokkene
Øyelidelse med tørrhet, tårer, irritasjon og/eller smerte
Hjertesvikt (tilstand som berører hjertemusklernes pumpekraft)
Ujevn hjerterytme
Førdøydelseplager
Forstoppelse
Smerte i buken/magen
Lever: økning av stoffer i blodet som produseres i leveren
Økt hudpigmentering
Hudkløe
Utslett på kroppen som ligner «okseøye»
Håravfall
Blemmer
Nyresvikt
Redusert nyrefunksjon
Feber
Smerte
Væskeansamling i kroppen som gir hevelse

Brystsmerte
Betennelse og sår i slimhinner i fordøyelseskanalen

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

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

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

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

Ikke kjent: kan forekomme hos et ukjent antall personer

Diabetes som hovedsaklig skyldes nyreskade
Sykdom i nyrene der visse celler som danner nyregangene dør

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pemetrexed Krka

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for pemetreksed oppløsning og tilberedt infusjonsvæske er påvist til 24 timer ved 2 °C til 8 °C (og 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og lagringsforhold før bruk. Lagringstid skal ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pemetrexed Krka

- Virkestoff er pemetreksed.
Pemetrexed Krka 100 mg: Hvert hetteglass inneholder 100 milligram pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning inneholder oppløsningen 25 mg/ml pemetreksed.
Pemetrexed Krka 500 mg: Hvert hetteglass inneholder 500 milligram pemetreksed (som pemetreksednatriumhemipentahydrat).
Etter tilberedning inneholder oppløsningen 25 mg/ml pemetreksed.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) (E524). Se avsnitt 2 "Pemetrexed Krka inneholder natrium".

Hvordan Pemetrexed Krka ser ut og innholdet i pakningen

Pemetrexed Krka er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat). Det er et hvitt til enten lys gult eller grønn-gult frysetørret kake eller pulver.

Pemetrexed Krka er tilgjengelig i gjennomsiktige hetteglass med enten 100 mg eller 500 mg pemetreksed. Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortykning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Krka som er nødvendig. Hvert 100 mg hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:
Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Krka 500 mg:
Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at preparatets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortykning er nødvendig.**
4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer. Pemetreksed er uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, inkludert laktert Ringers væske og Ringers væske.
6. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Forsiktighetsregler ved tilberedning og administrasjon

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