

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pemetrexed medac 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert hætteglas med 100 mg indeholder ca. 11 mg natrium.

Pemetrexed medac 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert hætteglas med 500 mg indeholder ca. 54 mg natrium.

Pemetrexed medac 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert hætteglas med 1.000 mg 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 pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Malignt pleuramesoteliom

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

Ikke-småcellet lungecancer

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

Dosering

Pemetrexed i kombination med cisplatin

Den anbefalede dosis af Pemetrexed medac er 500 mg/m² legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie. Den anbefalede dosis cisplatin er 75 mg/m² legemsoverflade 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 givet alene

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed medac 500 mg/m² legemsoverflade 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 µg). 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 µg) 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.

Kreatinin-clearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være $\leq 1,5$ gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) 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 medac som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – hæmatologisk toksicitet	
ANC-nadir < 500/mm ³ og nadir for trombocytter ≥ 50.000/mm ³	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000/mm ³ uanset ANC-nadir	75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin)
Nadir for trombocytter < 50.000/mm ³ med blødning ^a uanset ANC-nadir	50 % af tidligere dosis (både pemetrexed 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 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 (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologisk toksicitet^{a,b}		
	Dosis af pemetrexed (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 og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

Tabel 3 – Dosisjustering for pemetrexed (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet		
CTC^a-grad	Dosis af pemetrexed (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 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 anvende Pemetrexed medac 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 kreatinin-clearance 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 kreatinin-clearance 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, ALAT 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 medac er til intravenøs brug. Pemetrexed medac 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 medac, og for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af Pemetrexed medac 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 ANC-nadir, 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 kreatinin-clearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance på < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance 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 mindst 2 dage før, på dagen for og i mindst 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 cytostatika. 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. hypernatræmi).

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 anti-emetisk 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 3 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 og i 6 måneder efter endt behandling (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 medac 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Pemetrexed medac 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium pr. 500 mg hætteglas, svarende til 2,70 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pemetrexed medac 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium pr. 1.000 mg hætteglas, svarende til 5,40 % 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 nyrene 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 kreatinin-clearance 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 stoffer bruges i kombination med pemetrexed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1.600 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 (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance 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 mindst 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 metabolisme 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 vaccinerelateret sygdom med dødelig udgang (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/Kontraktion til mænd og kvinder

Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandling med pemetrexed og i 6 måneder efter endt behandling.

Det tilrådes, at kønsmodne mænd bruger effektiv prævention og ikke gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen.

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 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. Patienten skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis han/hun 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 organklasser 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 $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), 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 (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA og Cisplatin versus GEMZAR og Cisplatin, JMCH (ALIMTA 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			Dermohypodermatitis	
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 Myokardieinfarkt Koronar arteriesygdom Supraventrikulær arytm			
Vaskulære sygdomme			Perifer iskæmi ^c			
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli Interstitiel pneumonitis ^{bd}			
Mave-tarmkanalen	Stomatitis Anoreksi	Dyspepsi Forstoppelse	Rektal blødning Gastrointestinal			

	Opkastning Diarré Kvalme	Abdominal- smerter	blødning Intestinal perforation Oesophagitis Colitis ^c			
Lever og galdeveje		ALAT forhøjelse ASAT forhøjelse		Hepatitis		
Hud og subkutane væv	Udslæt Hudafskalning	Hyperpigment ering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urticaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitis Erhvervet epidermolys is bullosa Erytematøs t ødem ^f Pseudocell ulitis Dermatitis Eksem Prurigo	
Nyre og urinveje	Nedsat kreatinin- clearance Forhøjet kreatinin i blodet ^e	Nyresvigt Nedsat glomerulær filtrationshasti ghed				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Træthed	Feber Smerte Ødem Brystsmerter Slimhinde- inflammation				
Undersøgelser		Forhøjet gamma- glutamyltransf erase				
Traumer, forgiftninger og behandlingsko mplikationer			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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

De rapporterede symptomer ved overdosering omfattede neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfattede knoglemarvshæmning, som ytrede 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 medac 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 proteintransportssystemer: 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.

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 studiemedicinen (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	Randomiseret og behandlet Patienter		Fuldt tilskud Patienter	
	Pemetrexed/ cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Median OS (måneder) (95 %-CI)	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-værdi ^a	0,020		0,051	
Median-tid til tumorprogression (måneder) (95 %-CI)	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-værdi ^a	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvigt (måneder) (95 %-CI)	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-værdi ^a	0,001		0,001	
Samlet responsrate ^b (95 %-CI)	41,3 % (34,8-48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8-53,4)	19,6 % (13,8-26,6)
Fishers eksakte p-niveau ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelse: CI = konfidensinterval; OS = total overlevelse

^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 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 %.

Ikke-småcellet lungekræft, 2. linje-behandling

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed versus docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), 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 [ITT] population n = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (ITT n = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på total overlevelse (OS) var til fordel for pemetrexed versus docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 399; 9,3 versus 8,0 måneder, justeret hazard-ratio [HR] = 0,78; 95 %-konfidensinterval [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 = 0,0018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret fase 3 kontrolleret studie tyder på, at effektdata (OS, progressionsfri overlevelse [PFS]) 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 mod NSCLC – ITT-population

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevelsestid (måneder)	(n = 283)	(n = 288)
• Median (m)	8,3	7,9
• 95 %-CI for median	(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	
PFS (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; PFS = progressionsfri overlevelse

NSCLC, 1. linje-behandling

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin mod gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase IIIb eller IV) NSCLC viste, at pemetrexed plus cisplatin (ITT population n = 862) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) på total overlevelse (justeret HR 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 PC mod GC.

PFS og størrelsen af det totale respons var ens mellem de to behandlingsarme: Middel PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin mod 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret HR 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 undersøgelse (400/1.725 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.

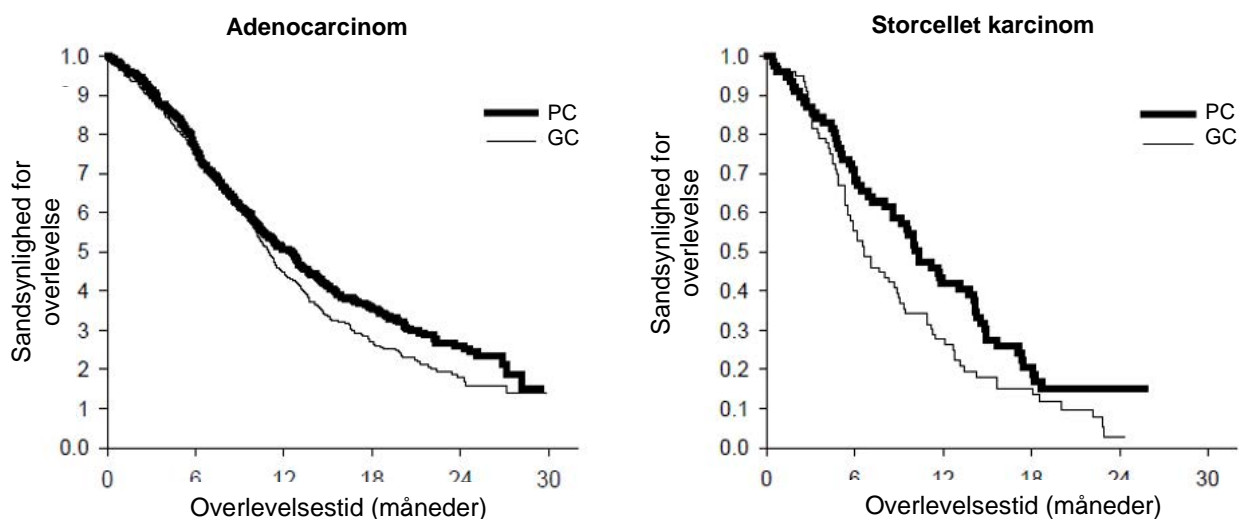
Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin mod gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer – ITT-population og histologiske undergrupper.

ITT-population og histologiske undergruppe	Middel overlevelse i måneder (95%-CI)				Justeret HR (95%-CI)	Superioritet p-værdi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
ITT-population (N = 1.725)	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; HR = hazard-ratio; 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 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 blodpladetransfusioner (1,8 % mod 4,5 %; $p = 0,002$). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbepoetin (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) 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, der 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.

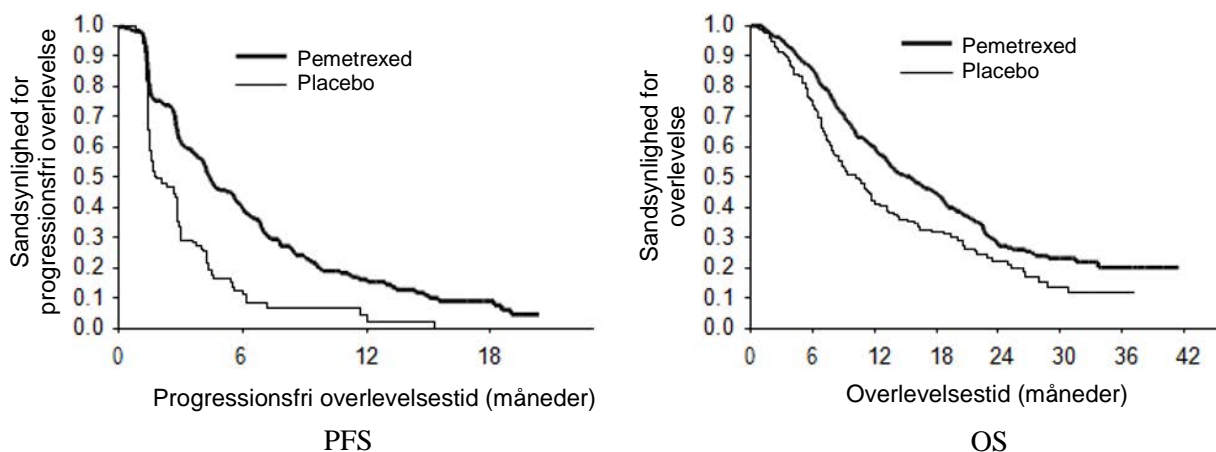
Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-delen i forhold til placebodelen (n = 581, en uafhængig overvåget population, gennemsnit på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (HR = 0,60, 95 %-CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS-fundene som fastslået af investigatoren. Den gennemsnitlige OS for den totale population (n = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-delen og 10,6 måneder for placebodelen, HR = 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 middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-delen og 1,8 måneder for placebodelen, HR = 0,47, 95 %-CI = 0,37-0,60; p = 0,00001. Den gennemsnitlige OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-delen og 10,3 måneder for placeboarmen (HR = 0,70, 95 %-CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Ved at inkludere induktionsfasen blev middel OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-delen og 13,6 måneder for placebodelen (HR = 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 PFS og OS. Pemetrexed medac versus placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller:



PARAMOUNT

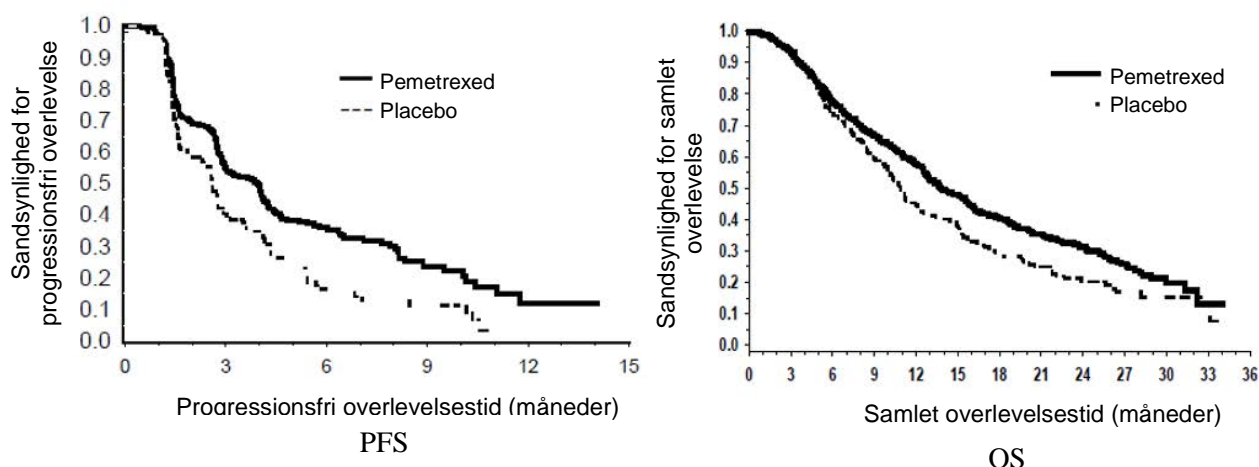
Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (n = 359) med placebo plus BSC (n = 180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubbelbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionfasen, 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. Median-tiden 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 (induktionsbehandling). Median var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) \geq 6 serier af 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 pemetrexed-armen over for placebo-armen (n = 472, uafhængigt evalueret population; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (HR = 0,64; 95 %-CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorenes vurdering af PFS. Investigatorenes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (HR = 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 OS (median 13,9 måneder *versus* 11,0 måneder, HR = 0,78; 95 %-CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af den OS var 28,7 % af patienterne i pemetrexed-armen 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 OS og PFS. 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 placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstelinje-induktionsbehandling var den mediane overlevelse 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placebo-armen (HR = 0,78, 95 %-CI = 0,64-0,96). 64,3 % af pemetrexed-patienterne og 71,7 % af placebo-patienterne fik behandling efter studiet.

PARAMOUNT: Kaplan Meier-kurver for PFS og OS for pemetrexed-vedligeholdelsesbehandling vs. 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.

Pædiatrisk population

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

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 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*-studier indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktiv sekretion via OAT3 (organisk anion-transporter). Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min, og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance på 90 ml/min). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasma-koncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

De farmakokinetiske egenskaber for pemetrexed påvirkes ikke af samtidig indgivelse af cisplatin. Oral folsyre og intramuskulært 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 i beaglehunde, der fik intravenøse bolus injektioner i 9 måneder. Dette tyder på, at pemetrexed kan nedsætte fertiliteten hos hanner. Fertiliteten hos hunner blev ikke undersøgt.

Pemetrexed var hverken mutagen 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

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. Da der ikke foreligger andre studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

3 år

Rekonstitueret opløsning og infusionsopløsning

Ved forberedelse som angivet indeholder rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger med pemetrexed ikke antimikrobielle konserveringsmidler.

Rekonstituerede opløsninger og infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved køleskabstemperatur.

Fra et mikrobielt 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 højst være 24 timer ved 2 °C-8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I med fluorpolymer-belagt bromobutylgummiprop, der indeholder 100, 500 eller 1.000 mg pemetrexed.

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstituering og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed medac. 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, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed. Drej forsigtigt hvert hætteglas frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul, 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.**

Hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed. Drej forsigtigt hvert hætteglas frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul, 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.**

Hætteglas med 1.000 mg rekonstitueres med 40 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed. Drej forsigtigt hvert hætteglas frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul, 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 rekonstitueret pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml

med 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 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. Pemetrexed infusionsvæske er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra 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, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke blæretrekkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tlf.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1.000 mg

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27 november 2015
Dato for seneste fornyelse: 19 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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

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

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

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spanien

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Den Tjekkiske republik

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

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 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****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun beregnet til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/001

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun beregnet til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/002

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed medac 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 pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun beregnet til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/003

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

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pemetrexed medac 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen angående opbevaringstid af det rekonstituerede lægemiddel.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

Cytotoksisk.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun beregnet til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed medac 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 pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun beregnet til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1038/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pemetrexed medac 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed medac 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pemetrexed medac 1.000 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pemetrexed

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du 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 du vide, før du begynder at bruge Pemetrexed medac
3. Sådan skal du bruge Pemetrexed medac
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Pemetrexed medac 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 medac er også en behandling, som gives i kombination med cisplatin, som 1. linje-behandling af patienter med fremskreden lungecancer.

Pemetrexed medac kan ordineres til dig, hvis du har fremskreden lungekræft, og din sygdom har reageret på behandling, eller hvis den stort set er uforandret efter den indledende kemoterapibehandling.

Pemetrexed medac 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 du vide, før du begynder at bruge Pemetrexed medac

Brug ikke Pemetrexed medac:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller hospitalapotekspersonalet, før du bruger Pemetrexed medac, hvis

- du har eller tidligere har haft nyreproblemer, da du muligvis ikke må få Pemetrexed medac. Før hver indgivelse vil du få taget blodprøver til vurdering af, om dine nyre- og leverfunktion er tilstrækkelig god, og for at kontrollere, om du har blodlegemer nok til at få Pemetrexed medac. Din læge kan beslutte at ændre dosen eller udskyde behandlingen, afhængigt af din generelle tilstand, og hvis din blodtal er for lave. Hvis du også får cisplatin, vil din læge kontrollere, at du får tilstrækkelig med væske og får den rette behandling før og efter indgivelse af cisplatin for at forebygge opkastning.
- du har fået eller skal have strålebehandling, da Pemetrexed medac kan medføre en tidlig eller sen strålingsreaktion.
- du for nylig er blevet vaccineret, da det muligvis kan forårsage dårlige virkninger med Pemetrexed medac.
- du har en hjertesygdom eller tidligere har haft en hjertesygdom.
- du har en væskeansamling omkring lungerne, da lægen muligvis vil beslutte at fjerne denne væske, før du modtager behandling med Pemetrexed medac.

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 medac

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

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du bruger 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). Der findes mange slags NSAID-præparater med forskellig varighed af det aktive stof. Ud fra den planlagte dato for din infusion af Pemetrexed medac og/eller status for din nyrefunktion skal din læge fortælle dig, hvilke typer medicin du må tage, og hvornår du må tage dem. Hvis du er usikker, skal du spørge lægen eller på apoteket, om noget af den medicin, du tager, er et NSAID-præparat.

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Pemetrexed medac må ikke anvendes under graviditet. Din læge vil sammen med dig drøfte den potentielle risiko ved at tage Pemetrexed medac under graviditet. Kvinder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med Pemetrexed medac og i 6 måneder efter modtagelse af den sidste dosis.

Amning

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Pemetrexed medac. Tal med lægen om, hvornår det er sikkert at genoptage amningen igen, når behandlingen er afsluttet.

Frugtbarhed

Mænd rådes til ikke at gøre en kvinde gravid hverken under eller i op til 3 måneder efter behandlingen med Pemetrexed medac. Derfor skal der bruges effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingsforløbet med Pemetrexed medac og i 3 måneder efter. Hvis du ønsker at gøre en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller tidligere end 3 måneder efter, behandlingen er stoppet, skal du søge vejledning hos din læge eller på apoteket. Pemetrexed medac kan påvirke din evne til at få børn. Tal med din læge for at få rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pemetrexed medac kan muligvis gøre dig træt. Vær derfor forsigtig, hvis du kører bil eller betjener maskiner.

Pemetrexed medac indeholder natrium

Pemetrexed medac 100 mg

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Pemetrexed medac 500 mg

Dette lægemiddel indeholder 54 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 500 mg hætteglas. Dette svarer til 2,70 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Pemetrexed medac 1.000 mg

Dette lægemiddel indeholder 108 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 1.000 mg hætteglas. Dette svarer til 5,40 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Pemetrexed medac

Dosis er baseret på dine højde og vægt (som anvendes til beregning af legemsoverfladearealet), idet der indgives, hvad der svarer til 500 mg Pemetrexed medac per kvadratmeter legemsoverflade (anbefalet dosis). Din læge vil bruge dette mål på overfladeareal til at bestemme den rette dosis til dig. Denne dosis skal muligvis justeres, eller behandlingen skal udskydes, afhængigt af din blodtal og generelle tilstand. Hospitalsfarmaceuten, lægen eller sygeplejersken blander på forhånd Pemetrexed medac pulveret med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), før det indgives til dig.

Du vil altid få Pemetrexed medac ved infusion i en af dine blodårer. Infusionen tager omkring 10 minutter.

Når Pemetrexed medac tages sammen med cisplatin:

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

Du vil normalt få infusionen én gang hver tredje uge.

Andre lægemidler

Kortikosteroider

Din læge vil udskrive steroidtabletter til dig (svarende til 4 mg dexamethason 2 gange dagligt), som du skal tage på dagen før, på behandlingsdagen og dagen efter behandling med Pemetrexed medac. Du får denne medicin for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af eventuelle hudreaktioner, som du kan opleve under kræftbehandlingen.

Vitamintilskud

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

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

4. Bivirkninger

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

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du mærker nogen af følgende bivirkninger:

- Feber eller infektion (henholdsvis almindelig eller meget almindelig): Hvis din temperatur er 38 °C eller højere, hvis du sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi du muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). En infektion (sepsis – blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre døden.
- Hvis du begynder at føle bryst smerter (almindelig) eller har hjertebanken (ualmindelig).
- Hvis du har smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden (meget almindelig).
- Allergisk reaktion: Hvis du 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 din læge, hvis du får alvorligt udslæt, kløe eller blæredannelse (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis du føler træthed, svimmelhed, hurtigt mister vejret, eller hvis du er bleg (fordi du muligvis har mindre hæmoglobin end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Hvis du bløder fra gummer, næse eller mund eller anden blødning, som ikke vil stoppe, rødlig eller lyserøddig urin, uventede blå mærker (fordi du muligvis har færre blodplader end normalt, hvilket er almindeligt).
- Hvis du 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).

Følgende bivirkninger kan forekomme ved behandling med pemetrexed:

Meget almindelig (forekommer 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 leveres af leveren
Øget hudpigmentering
Kløende hud
Udslæt på kroppen, hvor hvert mærke ligner en skydeskive
Hårtab
Nældefeber
Nyrensvigt
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 i hjernen er blokeret
Blødning på indersiden af kraniet
Angina (brystsmerter forårsaget af et fald i blodgennemstrømningen til hjertet)
Hjerteanfald
Forsnævring eller blokering af koronararterierne
Øget hjerterytme
Mangelfuld fordeling 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 gennem 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 fedtet 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 nyregangene dør

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar Pemetrexed medac utilgængeligt for børn.

Brug ikke Pemetrexed medac efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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 (2-8 °C).

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pemetrexed medac indeholder:

- Aktivt stof: pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: Hvert hætteglas indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Pemetrexed medac 500 mg: Hvert hætteglas indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Pemetrexed medac 1.000 mg: Hvert hætteglas indeholder 1.000 mg pemetrexed (som pemetrexednatrium-hemipentahydrat).

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 25 mg/ml pemetrexed.

- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, saltsyre og natriumhydroxid, se pkt. 2 "Pemetrexed medac indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Pemetrexed medac er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i hætteglas med gummiprop.

Det er et hvidt til lysegult pulver.

Hver pakke indeholder ét hætteglas med 100, 500 eller 1.000 mg pemetrexed.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tlf.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

Fremstiller

Synthon Hispania SL
C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Spanien
tlf.: +34 936401516
fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Tjekkiet
tlf.: +420 516 427 311
fax: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tlf.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstituering og yderligere fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Pemetrexed medac. Hvert

hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at levere den angivne mængde.

3. Pemetrexed medac 100 mg:
Hvert hætteglas med 100 mg rekonstitueres med 4,2 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed medac 500 mg:

Hvert hætteglas med 500 mg rekonstitueres med 20 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed medac 1.000 mg:

Hvert hætteglas med 1.000 mg rekonstitueres med 40 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, uden konserveringsmiddel, til en opløsning indeholdende 25 mg/ml pemetrexed.

Drej forsigtigt hvert hætteglas frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Opløsningen bliver derefter klar og kan variere i farve fra farveløs til gul, 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 rekonstitueret pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 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 belagt med polyvinylchlorid og polyolefin. Pemetrexed er inkompatibel med opløsningsvæsker, der indeholder calcium, herunder lakteret Ringer's opløsning og Ringer's opløsning.
6. Parenterale lægemidler bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
7. Pemetrexedopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra 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 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 blæretrækkende. 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 blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.