















## Fertilitet

På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet (se pkt. 5.3), bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier av påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er utført. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til fatigue (utmattelse). Derfor bør pasientene advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette skjer.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene relatert til pemetreksed enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mukositt og stomatitt. Andre uønskede hendelser inkluderer nyretoksistet, økning i aminotransferaser, alopeci, fatigue (utmattelse), dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Hendelser som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad for bivirkninger som er rapportert hos > 5 % av 168 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed, og 163 pasienter med mesoteliom som ble randomisert til behandling med cisplatin monoterapi. I begge behandlingsarmer fikk disse pasientene, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi, fullt tilskudd av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Frekvensestimerting: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)	Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av nøytrofiler/granulocytter	56,0	23,2	13,5	3,1
		Reduksjon av leukocytter	53,0	14,9	16,6	0,6
		Redusert hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Reduksjon av blodplater	23,2	5,4	8,6	0,0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Dehydrering	6,5	4,2	0,6	0,6
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Sensorisk nevropati	10,1	0,0	9,8	0,6
	Vanlige	Smaksforstyrrelser	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt	5,4	0,0	0,6	0,0



Organklassesytem	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)	Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	16,7	3,6	8,0	0,0
		Oppkast	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitt/faryngitt	23,2	3,0	6,1	0,0
		Kvalme	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoreksi	20,2	1,2	14,1	0,6
		Forstoppelse	11,9	0,6	7,4	0,6
	Vanlige	Dyspepsi	5,4	0,6	0,6	0,0
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hudutslett	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesi	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Redusert kreatininclearance**	16,1	0,6	17,8	1,8
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue (utmattelse)	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2 for graden av toksisitet, unntatt for begrepet "reduert kreatininclearance"

\*\* Som er hentet fra begrepet "andre: nyre/genitalia-urinveier"

\*\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal smaksforstyrrelser og alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for til å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed og cisplatin.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: nyresvikt, infeksjon, pyreksi, febril nøytropeni, økt ASAT, ALAT og GT, urtikaria og brystsmerte.

Klinisk relevant CTC toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter arytmier og motorisk nevropati.

Tabellen nedenfor angir forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger som ble rapportert hos  $> 5\%$  av 265 pasienter som ble randomisert til pemetreksed monoterapi med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>-tilskudd, og 276 pasienter som ble randomisert til docetaxel monoterapi. Alle pasientene ble diagnostisert med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft og hadde fått forutgående kjemoterapi.

Organklasser	Frekvens	Hendelse*	Pemetreksed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)	Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Reduksjon av nøytrofiler/granulocytter	10,9	5,3	45,3	40,2
		Reduksjon av leukocytter	12,1	4,2	34,1	27,2
		Redusert hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Vanlige	Reduksjon av blodplater	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	12,8	0,4	24,3	2,5
		Oppkast	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitt/faryngitt	14,7	1,1	17,4	1,1
		Kvalme	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksi	21,9	1,9	23,9	2,5
	Vanlige	Forstoppelse	5,7	0,0	4,0	0,0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Økt SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett/deskvasjon	14,0	0,0	6,2	0,0
	Vanlige	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopeci	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue (utmattelse)	34,0	5,3	35,9	5,4
	Vanlige	Feber	8,3	0,0	7,6	0,0

\*Se "National Cancer Institute CTC" versjon 2, for hver toksisitetsgrad.  
\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal alopeci kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som var randomisert til pemetreksed omfatter: infeksjon uten nøydropeni, febril nøydropeni, allergiske reaksjoner/overfølsomhet, økt kreatinin, motorisk nevropati, sensorisk nevropati, erythema multiforme og abdominale smerter.

Klinisk relevant CTC-toksisitet rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed omfatter supraventrikulære arytmier.

Klinisk relevant laborietoksisitet av Grad 3 og Grad 4 var lik i de samlede fase 2-resultatene ved tre pemetreksed monoterapistudier (N = 164) og fase 3 pemetreksed monoterapistudien som er beskrevet ovenfor, bortsett fra nøydropeni (henholdsvis 12,8 % og 5,3 %) og alaninaminotransferaseøkning (henholdsvis 15,2 % og 1,9 %). Disse forskjellene var sannsynligvis forårsaket av forskjeller i pasientpopulasjonen, siden fase 2-studiene omfattet både kjemonaive og tungt forbehandlede brystkreftpasienter med levermetastaser og/eller unormale leverfunksjonstester ved baseline.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger vurdert til å være mulig relatert til studielegemidlet, som er rapportert hos  $> 5\%$  av 839 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og pemetreksed, og hos 830 pasienter med NSCLC randomisert til cisplatin og gemcitabin.

Alle pasienter mottok studielegemidlene som initiell behandling for lokalavansert eller metastatisk NSCLC, og pasientene i begge behandlingsgrupper fikk fullt supplement med folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organklasser	Frekvens	Hendelse**	Pemetreksed/cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/cisplatin (N = 830)	
			Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)	Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Redusert hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Reduksjon av nøytrofiler/granulocytter	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Reduksjon av leukocytter	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Reduksjon av blodplater	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sensorisk nevropati	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Smaksforstyrrelser	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Oppkast	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoreksi	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Forstoppelse	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitt/faryngitt	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diaré uten kolostomi	12,4	1,3	12,8	1,6
	Vanlige	Dyspepsi/halsbrann	5,2	0,1	5,9	0,0
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopesi	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Vanlige	Utslett/deskvamasjon	6,6	0,1	8,0	0,5
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt kreatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue (utmattelse)	42,7	6,7	44,9	4,9

\*p-verdier < 0,05 ved sammenligning av pemetreksed/cisplatin mot gemcitabin/cisplatin, med bruk av Fisher Exact test.  
 \*\*Se "National Cancer Institute CTC" (versjon 2.0; NCI 1998) for hver grad av toksisitet.  
 \*\*\* Ifølge National Cancer Institute CTC (versjon 2.0; NCI 1998) skal smaksforstyrrelser og alopesi kun rapporteres som grad 1 eller 2.

I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for til å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed og cisplatin.

Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: Økt ASAT, økt ALAT, infeksjon, febril nøytropeni, nyresvikt, pyreksi, dehydrering, konjunktivitt og nedsatt kreatininclearance.

Klinisk relevant toksisitet som ble rapportert hos  $< 1\%$  av pasientene som ble randomisert til behandling med cisplatin og pemetreksed omfatter: GGT-økning, brystmerter, arytmier og motorisk nevropati.

Klinisk relevant toksisitet etter kjønn var den samme som i totalpopulasjonen hos pasienter behandlet med pemetreksed pluss cisplatin.

Tabellen nedenfor angir frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger ansett som mulig relatert til studiemedisin, og som ble rapportert hos  $> 5\%$  av de 800 pasientene som ble randomisert til å få pemetreksed monoterapi og de 402 pasientene som ble randomisert til å få placebo med pemetreksed monoterapi vedlikehold (JMEN: N = 663) og studien med fortsatt pemetreksed

vedlikeholdsbehandling (PARAMOUNT; N = 539). Alle pasientene var diagnostisert med NSCLC stadium IIIB eller IV og hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi. Pasientene i begge studiearmene fikk fullt supplement av folsyre og vitamin B<sub>12</sub>.

Organklasser	Frekvens*	Hendelse**	Pemetreksed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)	Alle grader toksisitet (%)	Grad 3-4 toksisitet (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Redusert hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
	Vanlige	Reduksjon av leukocytter	5,8	1,9	0,7	0,2
		Reduksjon av nøytrofiler	8,4	4,4	0,2	0,0
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sensorisk nevropati	7,4	0,6	5,0	0,2
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksi	12,8	1,1	3,2	0,0
	Vanlige	Oppkast	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukositt/stomatitt	6,8	0,8	1,7	0,0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet ALAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Forhøyet ASAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett/deskvamasjon	8,1	0,1	3,7	0,0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue (utmattelse)	24,1	5,3	10,9	0,7
	Vanlige	Smerter	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ødem	5,6	0,0	1,5	0,0
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresykdommer***	7,6	0,9	1,7	0,0

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum-glutamin-oksalsyre-aminotransferase; SGPT = serum-glutamin-pyruvin-aminotransferase.

\*Definisjon av frekvensangivelse: Svært vanlige –  $\geq 10\%$ ; vanlige –  $> 5\%$  og  $< 10\%$ . I denne tabellen er et avskjæringsnivå på 5 % brukt for å omfatte alle hendelser hvor rapportøren antok en mulig sammenheng med pemetreksed.

\*\*Refererer til NCI CTCAE-kriterier (Versjon 3.0; NCI 2003) for hver grad av toksisitet. Rapporteringsgrader er ihh. til CTCAE versjon 3.0.

\*\*\*Den integrerte bivirkningstabellen kombinerer resultatene fra studiene JMEN (pemetreksed vedlikehold (N = 663)) og PARAMOUNT (fortsettelse av pemetreksedbehandling med pemetreksed vedlikehold (N = 539)).

\*\*\*\*Kombinert term som inkluderer økning i serum/blod-kreatinin, nedsatt glomerulær filtrasjonshastighet, nyresvikt og andre nyre og urogenitale forhold.

Klinisk relevant CTC-toksisitet av enhver grad som ble rapportert hos  $\geq 1\%$  og  $\leq 5\%$  av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: febril nøytropeni, infeksjon, redusert platetall, diaré, konstipasjon, alopesi, pruritus/kløe, feber (ved fravær av nøytropeni), overflatesykdom på øyet (inkludert konjunktivitt), økt lakrimasjon, svimmelhet og motorisk nevropati.

Klinisk relevant CTC-toksisitet som ble rapportert hos < 1 % av pasientene som ble randomisert til pemetreksed, omfatter: allergisk reaksjon/hypersensitivitet, erythema multiforme, supraventrikulær arytmi og pulmonal emboli.

Sikkerhet ble vurdert for pasienter som var randomisert til pemetreksedbehandling (N = 800). Forekomsten av bivirkninger ble vurdert for pasienter som fikk ≤ 6 sykluser med pemetreksed vedlikeholdsbehandling (N = 519) og sammenlignet med pasienter som fikk > 6 sykluser med pemetreksed (N = 281). Økning av bivirkninger (alle grader) ble sett ved lengre eksponering. Det ble observert en signifikant økning i forekomsten av grad 3/4 nøyropeni, som var mulig relatert til legemiddelet i studien, og ble observert ved lengre tids eksponering for pemetreksed (≤ 6 sykluser; 3,3 %, > 6 sykluser: 6,4 %: p = 0,046). Det ble ikke sett noen statistisk signifikant forskjell i andre individuelle bivirkninger grad 3/4/5 ved lengre eksponering.

Tilfeller av alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser, deriblant myokardinfarkt, angina pectoris, cerebrovaskulær hendelse og forbigående iskemisk anfall (TIA) med pemetreksed, har vært mindre vanlig rapportert i kliniske studier, vanligvis når det har vært gitt i kombinasjon med et annet cytotoxisk middel. De fleste pasientene hvor disse hendelsene er rapportert hadde kardiovaskulære risikofaktorer.

Sjeldne tilfeller av hepatitt, potensielt alvorlige, er rapportert i kliniske studier med pemetreksed.

Pancytopeni er rapportert mindre vanlig i kliniske studier med pemetreksed.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av kolitt (inkludert intestinal og rektal blødning, noen ganger fatal, intestinal perforering, intestinal nekrose og typhlitt) hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert (mindre vanlige) tilfeller av interstitiell pneumonitt med nedsatt respirasjonsfunksjon, noen ganger fatal, hos pasienter behandlet med pemetreksed i kliniske studier.

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av ødem hos pasienter behandlet med pemetreksed.

I kliniske studier med pemetreksed er øsofagitt/strålingsøsofagitt rapportert mindre vanlig.

I kliniske studier med pemetreksed er sepsis, noen ganger dødelig, rapportert vanlig.

Etter markedsføring er følgende bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med pemetreksed:

Hyperpigmentering er rapportert som en vanlig bivirkning.

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av akutt nyresvikt med pemetreksed alene eller sammen med andre kjemoterapeutiske midler (se pkt. 4.4). Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose er rapportert etter markedsføring med ukjent frekvens.

Mindre vanlige tilfeller av strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som er strålebehandlet før, under eller etter pemetreksedbehandlingen (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) har blitt rapportert hos pasienter som fikk strålebehandling tidligere (se pkt. 4.4).

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av perifer iskemi som noen ganger har ført til nekrose i ekstremiteter.

Sjeldne tilfeller er rapportert av bulløse tilstander inkludert Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som i noen tilfeller har vært dødelig.

Immunmediert hemolytisk anemi er sjeldent rapportert hos pasienter som er behandlet med pemetreksed.

Sjeldne tilfeller av anafylaktisk sjokk er rapportert.

Erytematøst ødem med hevelse hovedsakelig i bena (nedre lemmer) er rapportert med frekvensen ikke kjent. Infeksiøse og parasittære sykdommer i hud, underhud og/eller subkutant vev er rapportert med frekvensen ikke kjent (f.eks. akutt bakteriell hud-underhudbetennelse, pseudocellulitt, dermatitt).

#### 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 nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polyneuropati og utslett. Forventede komplikasjoner etter overdosering omfatter benmargssuppresjon som gir seg utslag i nøytropeni, 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.

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 tymidylsyntase (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.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Mesoteliom

EMPHACIS, en multisenter, randomisert, enkeltblind fase 3-studie av pemetreksed + cisplatin sammenlignet med cisplatin i 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 B<sub>12</sub>-tilskudd lagt inn 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 studiemedisin (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B<sub>12</sub>-

tilskudd gjennom hele studiens behandlingstid (fullt tilskudd). Resultatet av disse analysene på effekten er sammenfattet i tabellen nedenfor:

### 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)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % KI)	(10,0–14,4)	(7,8–10,7)	(11,4–14,9)	(8,4–11,9)
Log rank <i>p</i> -verdi*	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % KI)	(4,9–6,5)	(2,8–4,4)	(5,3–7,0)	(2,8–4,5)
Log rank <i>p</i> -verdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % KI)	(3,9–4,9)	(2,1–2,9)	(4,3–5,6)	(2,2–3,1)
Log rank <i>p</i> -verdi*	0,001		0,001	
Total responsrate**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % KI)	(34,8–48,1)	(12,0–22,2)	(37,8–53,4)	(13,8–26,6)
Fishers eksakte <i>p</i> -verdi*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall.  
 \**p*-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.  
 \*\*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 (smerte 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. Atskillelse av behandlingsarmene ble observert som 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/m<sup>2</sup> i 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

#### NSCLC, andrelinjebehandling

En multisentert, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaxel i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist mediane overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter som er behandlet med pemetreksed ("Intent To Treat"-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, 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 sett noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innenfor de histologiske undergruppene.

Begrensede kliniske data fra en separat randomisert, fase 3, kontrollert 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).

### Effekt av pemetreksed vs. docetaxel i NSCLC – ITT-populasjon

	Pemetreksed	Docetaxel
<b>Overlevelsestid (måneder)</b>	(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-inferiority <i>p</i> -verdi (HR)	0,226	
<b>Progresjonsfri overlevelse (måneder)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95 % KI)	0,97 (0,82–1,16)	
<b>Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Median	2,3	2,1
• HR (95 % KI)	0,84 (0,71–0,997)	
<b>Respons (n: kvalifisert for respons)</b>	(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 = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total populasjonsstørrelse.		

#### NSCLC, førstelinjehandling

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 (HR 0,94; 95 % KI = 0,84–1,05). Alle pasientene som var inkludert 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-inferiority resultat 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 hazard ratio 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.



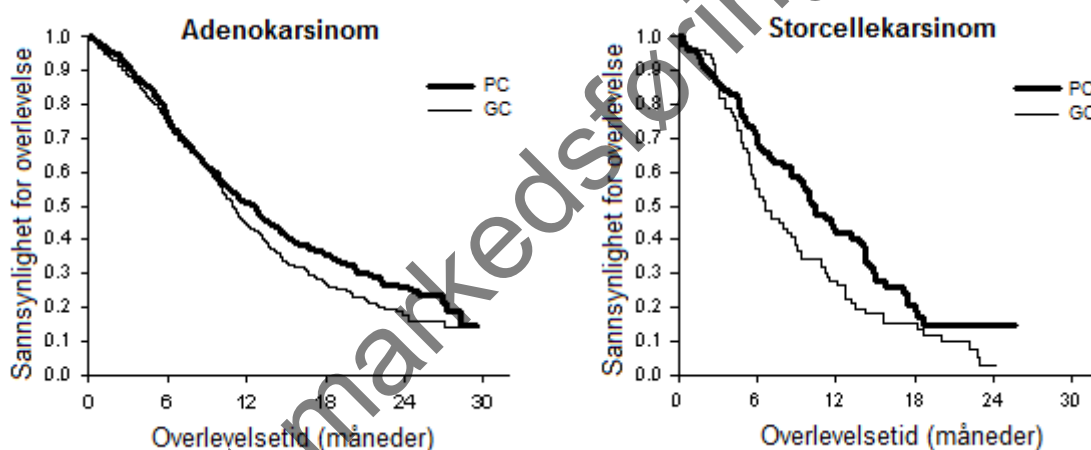
## Effekt av pemtreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)		Justert hazard ratio (HR) (95 % KI)		Superiority <i>p</i> -verdi	
	Pemtreksed + 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 <sup>a</sup> (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 carsinom (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
Plateepitelkarsinom (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.

<sup>a</sup> Statistisk signifikans for non-inferiority, med hele konfidensintervallet for HR godt under non-inferiority-marginen på 1,17645 ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan Meier-diagrammer av total overlevelse etter histologi



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

Pasienter behandlet med pemtreksed 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 blodpladettransfusjoner (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, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3-studie (JMEN) sammenlignet effekten og sikkerheten av vedlikeholdsbehandling med pemtreksed 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. Førstelinjedublett med pemtreksed var ikke inkludert. Alle pasientene

som var inkludert i denne studien hadde en ECOG-performance status på 0 eller 1. Pasientene fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt 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  $\geq 6$  sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte  $\geq 10$  behandlingssykluser med pemetreksed.

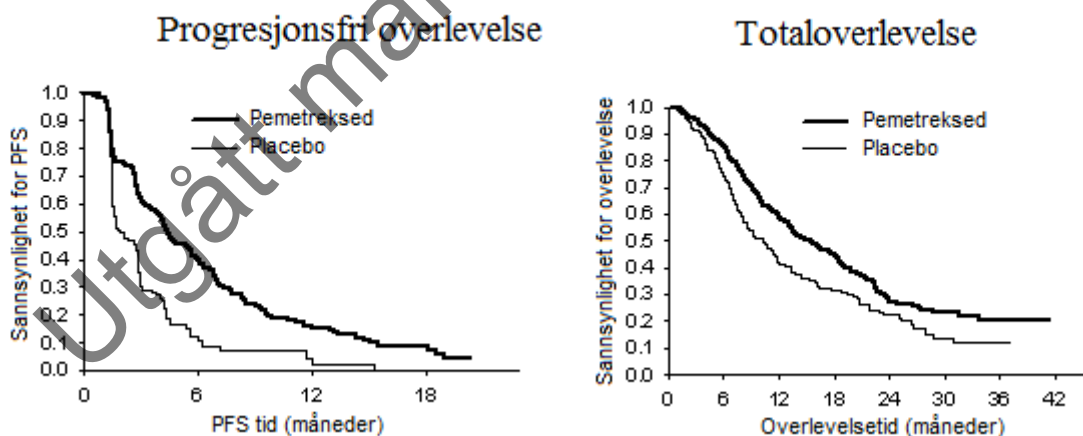
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (N = 581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49–0,73,  $p < 0,00001$ ). Den uavhengige 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, hazard 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, hazard 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, hazard 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, hazard 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-diagrammer av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) for pemetreksed versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi:**



#### PARAMOUNT

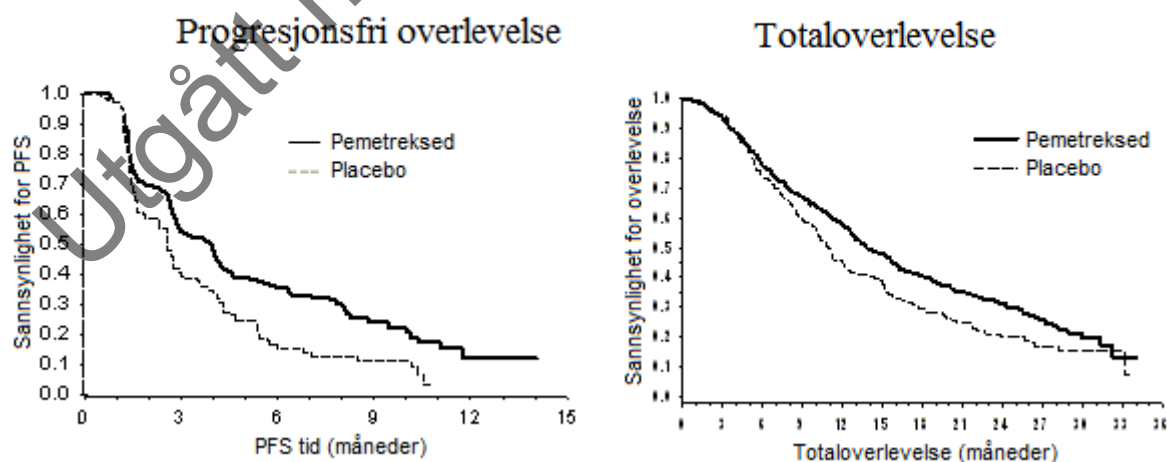
En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (N = 359) med placebo pluss BSC (N = 180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett-terapi 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-performancessatus på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsterapi 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 (induksjons)behandling. Pasientene fikk median 4 sykluser med vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte  $\geq 6$  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 placeboarmen (N = 472, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard 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 induksjonsbehandling, var median utprøvervurdert PFS 6,9 måneder for pemetreksed-armen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard 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, hazard 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 placeboarmen. Relativ behandlingseffekt av pemetreksed var konsistent internt på tvers av subgruppene (inkludert sykdomstadium, 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 starttidspunkt for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (hazard 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-diagram 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 lik for de to studiene JMEN og PARAMOUNT.

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 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pemetrekseds farmakokinetiske egenskaper etter administrasjon som monoterapi er vurdert i 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m<sup>2</sup> gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m<sup>2</sup>. *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. Studier gjort *in vitro* indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk anion-transportør).

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). Intra-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed påvirkes ikke av cisplatin som administreres samtidig. Oral folsyre og intramuskulære vitamin B<sub>12</sub>-tilskudd påvirker ikke farmakokinetikken til pemetreksed.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Pemetreksedadministrasjon til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en studie med beaglehunder over 9 måneder med intravenøs bolusinjeksjon, ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av det spermieproduserende epitel). Dette antyder at pemetreksed kan svekke fruktbarheten hos menn. Hunnens befruktningdyktighet har ikke vært undersøkt.

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

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol E 421

### 6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske. Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

#### Uåpnet hetteglass

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
18 måneder

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
2 år

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
2 år

#### Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert og tilberedt infusjonsvæske av Pemetrexed Pfizer ble påvist i 24 timer ved nedkjølt temperatur og 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og er normalt ikke lenger enn 24 timer ved 2–8 °C.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Oppbevares ved høyst 30 °C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass type I med brombutyl-gummipropp som inneholder 100 mg, 500 mg eller 1000 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Pfizer som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Pemetrexed Pfizer må kun tilberedes med vann til injeksjonsvæsker.

Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml vann til injeksjonsvæsker, som resulterer i en oppløsning som inneholder 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 produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 5,7 og 7,7. **Ytterligere fortynning er nødvendig, som nedenfor.**

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml vann til injeksjonsvæsker, som resulterer i en oppløsning som inneholder 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 produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 5,7 og 7,7. **Ytterligere fortynning er nødvendig, som nedenfor.**

Tilbered 1000 mg hetteglass med 40 ml vann til injeksjonsvæsker, som resulterer i en oppløsning som inneholder 25 mg/ml pemtreksed. 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 produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 5,7 og 7,7. **Ytterligere fortynning er nødvendig, som nedenfor.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemtreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.

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

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

7. Pemtreksedoppløsninger er bare til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### 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 pemtreksedoppløsning for infusjonsvæske. Bruk av hansker anbefales. Dersom pemtreksedoppløsning kommer i kontakt med hud skal huden straks vaskes grundig med såpe og vann. Hvis pemtreksedoppløsning kommer i kontakt med slimhinner skal det skylles grundig med vann. Pemtreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved pemtreksed-ekstravasasjon. Få tilfeller av pemtreksed-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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1183/001  
EU/1/17/1183/002  
EU/1/17/1183/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

24. april 2017

## 10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

## VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) 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

Utgått markedsføringstillatelse



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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.

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Ytterkartong 100 mg

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder mannitol

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for holdbarhet av tilberedt produkt.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

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

Kast ubrukt innhold på egnet måte

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1183/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON 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:

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

**Hetteglass-etikett 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pemetreksed  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rekonstitueres og fortynnes før bruk.  
Se pakningsvedlegg.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

100 mg

**6. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Ytterkartong 500 mg

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder mannitol

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
500 mg  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for holdbarhet av tilberedt produkt.

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

Kast ubrukt innhold på egnet måte

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1183/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON 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:

Utgått markedsføringstillatelse

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

**Hetteglass-etikett 500 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pemetreksed  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rekonstitueres og fortynnes før bruk  
Se pakningsvedlegg.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

500 mg

**6. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Ytterkartong 1000 mg

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

pemetreksed

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetreksedditrometamin)

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder mannitol

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1000 mg  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for holdbarhet av tilberedt produkt.

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

Kast ubrukt innhold på egnet måte

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1183/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON 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:

Utgått markedsføringstillatelse

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

**Ytterkartong 1000 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
pemetreksed  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rekonstitueres og fortynnes før bruk  
Se pakningsvedlegg.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1000 mg

**6. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Pemetrexed Pfizer 1000 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykepleier 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 Pfizer er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pemetrexed Pfizer
3. Hvordan du bruker Pemetrexed Pfizer
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pemetrexed Pfizer
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Pemetrexed Pfizer er og hva det brukes mot.**

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

Pemetrexed Pfizer gis i kombinasjon med cisplatin, et annet legemiddel mot kreft, for behandling av ondartet pleuralt mesoteliom, en form for kreft som angriper foringen av lungene, til pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

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

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Pemetrexed Pfizer**

#### **Bruk ikke Pemetrexed Pfizer**

- dersom du er allergisk overfor pemetreksed eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer; du må slutte å amme mens du får behandling med Pemetrexed Pfizer.
- dersom du nylig har fått eller snart skal få vaksine mot gulfeber.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Pemetrexed Pfizer.

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



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 Pfizer. 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 stråleterapi må du si det til legen din, fordi det kan oppstå en tidlig eller sen strålingsreaksjon ved bruk av Pemetrexed Pfizer.

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

Dersom du har en hjertelidelse eller tidligere har hatt en 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 Pfizer.

### **Barn og ungdom**

Pemetreksed er ikke egnet for bruk hos barn.

### **Andre legemidler og Pemetrexed Pfizer**

Si fra til legen om du bruker medisin mot smerter eller betennelser (hevelser), som for eksempel "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAIDs), inkludert reseptfrie legemidler (slike som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAIDs med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for pemetreksed-behandling og/eller ut ifra nyrefunksjonen din, kan legen ha behov for å anbefale hva slags medisiner 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 NSAIDs.

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet**

Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Pemetreksed skal ikke brukes under graviditet. Legen kan fortelle deg om mulig risiko ved å bruke pemetreksed under graviditeten. Kvinner må bruke effektiv prevensjon under pemetreksed-behandling.

### **Amming**

Si fra til legen hvis du ammer. Amming må avbrytes under pemetreksed-behandlingen.

### **Fertilitet**

Menn rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under og opptil 6 måneder etter avsluttet pemetreksed-behandling og skal derfor benytte sikker prevensjon under og i opptil 6 måneder etter endt behandling. Dersom du ønsker å få barn i løpet av behandlingen eller i løpet av de 6 månedene etter behandlingen, bør du rådføre deg med lege eller apotek. Det kan være nyttig å søke råd om lagring av sædceller før behandlingen begynner.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Pemetrexed Pfizer kan gjøre at du føler deg trett. Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Pemetrexed Pfizer**

Dosen av Pemetrexed Pfizer 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, en sykepleier eller legen har

blandet opp Pemetrexed Pfizer-pulveret med vann til injeksjonsvæsker og 5 % glukoseoppløsning før du får det.

Du får alltid Pemetrexed Pfizer som infusjon i en av venene. Infusjonen varer omtrent 10 minutter.

Bruk i kombinasjon med cisplatin

Legen eller farmasøyten beregner dosen din ut fra høyde og vekt. Cisplatin gis også som infusjon i en av venene og gis omtrent 30 minutter etter at infusjonen med Pemetrexed Pfizer er avsluttet.

Infusjonen med cisplatin varer omtrent 2 timer.

Du vil normalt få en infusjon hver 3. 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 Pfizer-behandlingen. Dette legemidlet får du for at du skal få færre og mindre alvorlige tilfeller av hudreaksjoner som du kan erfare i løpet av behandlingen mot kreft.

Vitamintilskudd: legen vil gi resept på folsyre (vitaminer) som skal tas som tablett eller et multivitaminmiddel som inneholder folsyre (350 til 1000 mikrogram) som du må ta en gang daglig så lenge du får Pemetrexed Pfizer. Du må ta minst 5 doser i løpet av de syv siste dagene før første dose med Pemetrexed Pfizer. Du må fortsette å ta folsyre i 21 dager etter siste dose med Pemetrexed Pfizer. Du vil også få en injeksjon vitamin B<sub>12</sub> (1000 mikrogram) i løpet av uken før Pemetrexed Pfizer gis, og deretter omtrent hver 9. uke (tilsvarende 3 kurer med Pemetrexed Pfizer-behandling). Vitamin B<sub>12</sub> 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 (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 blodlegemer 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, rødhet, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergiske reaksjoner: hvis du får hudutslett (svært vanlig)/svie eller en prikkende følelse (vanlig) eller 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-Johnsons 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 blodlegemene 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 svært vanlig).
- Hvis du merker plutselig åndenød, intense brystmerter eller hoste med blodig oppspytt (uvanlig) (det kan bety at det er en blodpropp i en blodåre i lungene).

Bivirkninger av pemetreksed kan omfatte:

*Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)*

Lavt antall hvite blodlegemer

Lavt hemoglobinnivå (anemi)

Lavt antall blodplater

Diaré  
Oppkast  
Smerter, rødhet, hevelse eller sår i munnen  
Kvalme  
Manglende matlyst  
Tretthet, utmattelse (fatigue)  
Hudutslett  
Håravfall  
Forstoppelse  
Følelsesløshet  
Nyrer: unormale blodprøver

*Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)*

Allergisk reaksjon: hudutslett/sviende eller prikkende følelse  
Infeksjon inkludert sepsis  
Feber  
Dehydrering  
Nyresvikt  
Hudirritasjon og kløe  
Brystsmerter  
Muskelsvekkelse  
Konjunktivitt (betente øyne)  
Uvel følelse i magen  
Smerter i buken  
Smaksforstyrrelser  
Lever: unormale blodprøver  
Rennende øyne  
Økt hudpigmentering

*Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)*

Akutt nyresvikt  
Rask hjerterytm  
Betennelse i overflaten av spiserøret (øsofagus) har vært sett med pemetreksed/stråleterapi.  
Kolititt (tykktarmsbetennelse, som også kan følges av blødninger fra tarm eller endetarm)  
Interstitiell pneumonitt (irritasjon av lungens luftblærer)  
Ødem (ekstra mye væske i kroppsvæv, som forårsaker hevelse). Enkelte pasienter har fått hjerteanfall, slag eller ”drypp” når de har fått pemetreksed, oftest i kombinasjon med annen kreftbehandling.  
Pancytopeni- kombinert lave verdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater  
Strålingspneumoni (dannelse av arrvev i lungens luftblærer forbundet med strålebehandling) kan oppstå hos pasienter som har fått stråleterapi enten før, under eller etter pemetreksed-behandlingen.  
Smerter i armer og ben, lav temperatur og misfarging er rapportert.  
Blodpropper i lungens blodårer (pulmonal emboli)

*Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)*

Oppblussing av strålingsinduserte hudreaksjoner (radiation recall) (et hudutslett som ligner alvorlig solforbrenning) som kan oppstå på hud som har blitt utsatt for strålebehandling tidligere, fra dager til år etter strålingen.  
Bulløse tilstander (lidelse med blemmer i huden), inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse  
Hemolytisk anemi (anemi på grunn av ødeleggelse av røde blodlegemer)  
Hepatitt (leverbetennelse)  
Anafylaktisk sjokk (alvorlig allergisk reaksjon)

*Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)*

Hevelse i bena med smerter og rødhet  
Økt urinering  
Tørste og økt vanninntak

Hypernatremi – økt natriuminnhold i blod  
Betennelse i huden med hevelse, smerte og rødhet, hovedsaklig i nedre ekstremiteter.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Pfizer**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hetteglasset med 100 mg skal oppbevares ved høyst 30 °C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hetteglasset med 500 mg krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hetteglasset med 1000 mg krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning: Når det er tilberedt i henhold til bruksanvisningen er den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten vist å være 24 timer ved kjøleskapstemperatur (2 °C - 8 °C) og ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Den rekonstituerte oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn til partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal behandles i henhold til lokale krav.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Pemetrexed Pfizer**

Virkestoff er pemetreksed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 100 milligram pemetreksed (som pemetrekseditrometamin).

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 500 milligram pemetreksed (som pemetrekseditrometamin).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 1000 milligram pemetreksed (som pemetrekseditrometamin).

Etter tilberedning som angitt inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed. Det er nødvendig at helsepersonell foretar videre fortynning før legemiddelet gis.

Andre innholdstoffer er mannitol.

### **Hvordan Pemetrexed Pfizer ser ut og innholdet i pakningen**

Pemetrexed Pfizer er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass. Det er et hvitt til enten lys gult eller grønn-gult frysetørret pulver.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med 100 mg, 500 mg eller 1000 mg pemetreksed.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **BE**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

#### **LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

#### **BG**

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

#### **LT**

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

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

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

**DE**

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

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**

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

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**NL**

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

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i måned ÅÅÅÅ.**

**Andre informasjonskilder**

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon**

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Pfizer som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Pemetrexed Pfizer må kun tilberedes med vann til injeksjonsvæsker.

Pemetrexed Pfizer 100 mg hetteglass:

Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml vann til injeksjonsvæsker, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Pfizer 500 mg hetteglass:

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml vann til injeksjonsvæsker, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg hetteglass:

Tilbered 1000 mg hetteglass med 40 ml vann til injeksjonsvæsker, 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 produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte løsningen er mellom 5,7 og 7,7. **Ytterligere fortynning er nødvendig.**

4. Pemetrexed Pfizer må kun fortynnes ytterligere med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, uten konserveringsmiddel. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av glukose 50 mg/ml (5 %) 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 polyolefinfødrede administrasjonssett og infusjonsposer. Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske.
6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn til partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**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. Bruk av hansker anbefales. 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.