

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Armisarte 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid)

Hvert hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).
Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).
Hvert hetteglass med 34 ml konsentrat inneholder 850 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).
Hvert hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gulaktig eller gul-grønn oppløsning.

pH er mellom 7,0 til 8,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

Armisarte i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av kjemoterapi naive pasienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Pemetreksed i kombinasjon med cisplatin

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

Pemetreksed som monoterapi

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

Premedisinering

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

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

Overvåking

Pasienter som får pemetreksed bør overvåkes før hver dose ved hjelp av full blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller (WCC) og blodplater. Før hver omgang kjemoterapi skal det tas prøver for blodkjemisk for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny omgang med kjemoterapi skal pasientene ha følgende: absolutt antall nøytrofile (ANC) bør være ≥ 1500 celler/mm³ og blodplater bør være $\geq 100\,000$ celler/mm³. Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

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

Dosejusteringer

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

Tabell 1 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - hematologisk toksisitet	
Nadir ANC $< 500/\text{mm}^3$ og nadir blodplattetall $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\,000/\text{mm}^3$ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplattetall $< 50\,000/\text{mm}^3$ med blødning ^a , uansett ANC nadir	50 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)

^a Disse kriterier oppfyller betingelsene fra National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) for definisjon av $\geq$ CTC grad 2 blødning.

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

Tabell 2 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - ikke-hematologisk toksisitet ^{a, b}		
	pemetreksed (mg/m²)	cisplatin (mg/m²)
Enhver toksisitet av Grad 3 eller 4 unntatt mukositt	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Enhver diaré som trenger sykehusinnleggelse (uansett grad) eller Grad 3 eller 4 diaré	75 % av forutgående dose	75 % av forutgående dose
Mukositt av Grad 3 eller 4	50 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998)

^b Unntatt nevrotoksicitet

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

Tabell 3 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - nevrotoksicitet		
CTC ^a Grad	Pemetreksed (mg/m²)	Cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % av forutgående dose	100 % av forutgående dose
2	100 % av forutgående dose	50 % av forutgående dose

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke pemetreksed i den pediatriske populasjonen for malignt pleuralt mesoteliom og ikke-småcellet lungekreft.

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

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke påvist sammenheng mellom ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total bilirubin, og farmakokinetikken til pemetreksed. Pasienter med nedsatt leverfunksjon slik som bilirubin $>$ 1,5 ganger øvre grense for normalverdien og/eller aminotransferase $>$ 3,0 ganger øvre grense for normalverdien (i fravær av levermetastaser) eller $>$ 5,0 ganger øvre grense for normalverdiene (med levermetastaser) har imidlertid ikke vært spesifikt undersøkt.

Administrasjonsmåte

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

For forsiktighetsregler vedrørende håndtering eller administrering av pemetreksed, og for instruksjoner om fortynning av Armisarte før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre ($> 1,3$ gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemetreksedbehandling (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksedbehandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksed-administreringen (se pkt. 4.5).

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

Betydningen av pleuravæske, slik som pleuraeffusjon eller ascites, ved pemetreksedbehandling er ikke fullstendig kjent. En fase 2-studie på pemetreksed i 31 pasienter med solide tumorer med stabil pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert plasmakonsentrasjon eller clearance av

pemetreksed sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæsken. Tapping av pleuravæsken før pemetreksedbehandling bør derfor vurderes, men er ikke nødvendig.

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Samtidig administrasjon av pemetreksed med OAT3-hemmere (organisk aniontransportør 3) (f.eks. probenecid, penicillin, protonpumpehemmere (PPI)) fører til nedsatt pemetreksedclearance. Det bør utvises varsomhet når slike substanser brukes i kombinasjon med pemetreksed.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 80 ml/min), kan høye doser av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs som ibuprofen 1600 mg/dag) og høydose acetylsalisylsyre ($\geq 1,3$ g/dag) redusere pemetreksedeliminering og som en konsekvens, øke faren for bivirkninger. Det anbefales derfor forsiktighet når høye doser NSAIDs eller høye doser acetylsalisylsyre gis samtidig med pemetreksed til pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

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

I fravær av data vedrørende mulig interaksjon med NSAIDs med lengre halveringstider, som piroksikam eller rofekoksib, bør samtidig administrasjon med pemetreksed til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon seponeres i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter at

pemetreksed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følge nøye for toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

Samtidig bruk er kontraindisert: Vaksine mot gulfeber: fare for dødelig generell vaksiniasykdom (se pkt. 4.3).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Pemetreksed kan ha skadelige effekter på arvematerialet. Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed og i 6 måneder etter avsluttet behandling.

Kjønnsmodne menn anbefales å bruke effektive prevensjonstiltak og frarådes å få barn i løpet av behandlingen og i opp til 3 måneder etterpå.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av pemetreksed hos gravide kvinner. Pemetreksed mistenkes imidlertid, som andre antimetabolitter, å forårsake alvorlige fosterskader dersom det gis under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Pemetreksed bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er åpenbart påkrevet, etter nøye vurdering av morens behov og risikoen for fosteret (se pkt. 4.4).

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pemetreksed har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til fatigue, derfor bør pasientene advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

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

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

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

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

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

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

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

Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatininclearance Økt blodkreatinine	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjonshastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyltransferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert øsofagitt Stråleindusert pneumonitt	Recall phenomenon		

^a med eller uten nøytropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiteter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Rapporterte symptomer på overdose omfatter 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 tymidylat syntase (TS), dihydrofolat reduktase (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 virkestoffet i ondartede celler.

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

Klinisk effekt

Mesoteliom

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

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

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

Effektparameter	Randomiserte og behandlede pasienter		Fullt tilskudd pasienter	
	Pemetreksed / cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetreksed / cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median totaloverlevelse (måneder) (95 % KI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-verdi*	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-verdi*	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-verdi*	0,001		0,001	
Total respons-rate** (95 % KI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-verdi*	< 0,001		< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall

* p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

** I pemetreksed/cisplatinarmen, randomiserte og behandlede (N = 225) og med fullt tilskudd (N = 167)

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerter og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed/cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til Lung Cancer Symptom Scale. Det ble også påvist statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Skille mellom 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/m² hos 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andrelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaksel hos 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 docetaksel (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 docetaksel hos pasienter med annen enn predominant plateepitelhistologi (n = 399, 9,3 vs. 8,0 måneder, justert HR = 0,78; 95 % KI = 0,61-1,00, p=0,047) og var til fordel for docetaksel blant pasienter med plateepitelhistologi (n = 172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR = 1,56; 95 % KI = 1,08-2,26, p=0,018). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innen de histologiske undergruppene.

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

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

	Pemetreksed	Docetaksel
Overlevelsestid (måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95 % KI for median	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % KI for HR	(.82 – 1,20)	
▪ Non-inferiority p-verdi (HR)	,226	
Overlevelse uten progresjon (måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 % KI)	0,97 (.82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 % KI)	0,84 (.71 - ,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Responsrate (%) (95 % KI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabil sykdom (%)	45,8	46,4

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = behandlingshensikt (intent to treat); n = total populasjonstørrelse.

NSCLC, førstelinjebehandling

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

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

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate var lik mellom behandlingsarmene: median PFS var 4,8 måneder for pemetreksed pluss cisplatin mot 5,1 måneder for gemcitabin pluss cisplatin (justert 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.

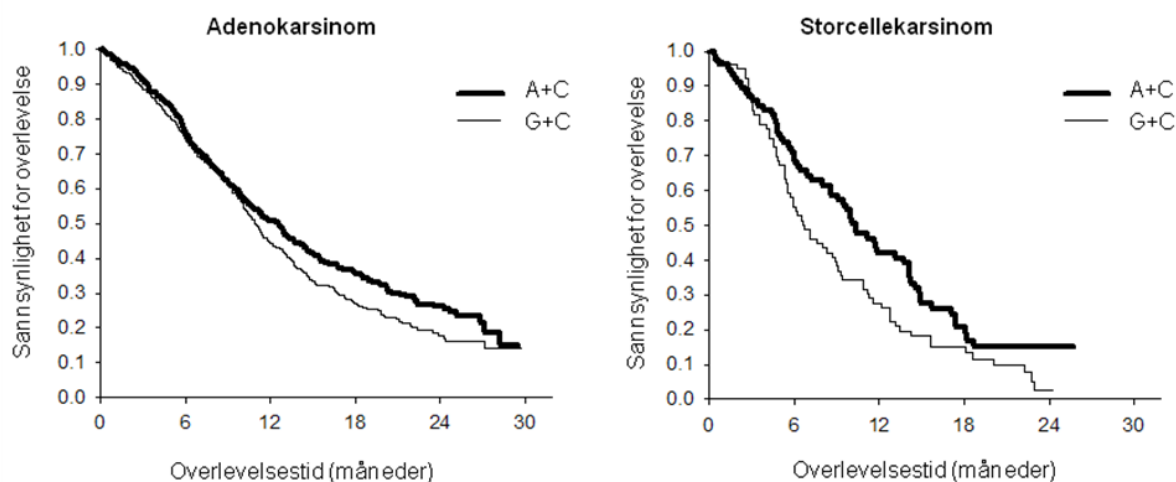
Tabell 7. Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)				Justert hazard ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-populasjon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarsinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellet karsinom (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Andre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plateepitelkarcinom (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Forkortelser: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N = total populasjonsstørrelse.

^a Statistisk signifikant for non-inferioritet, med hele konfidensintervallet for HR godt under non-inferioritet marginen på 1,17645 ($p < 0,001$).

Kaplan Meier-kurver av total overlevelse ved histologi



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

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

NSCLC, vedlikeholdsbehandling

JMEN

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

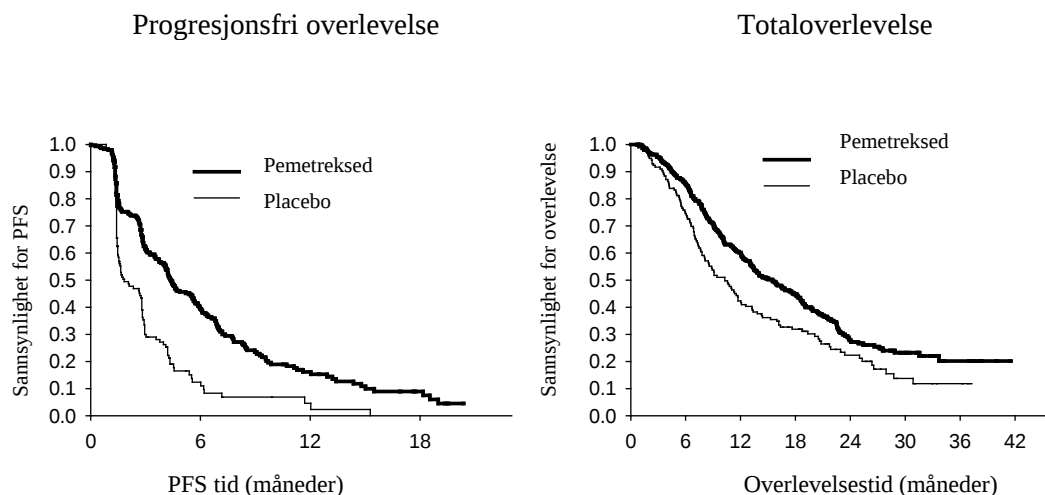
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen ($n = 581$, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. Median OS for totalpopulasjonen ($n = 663$) var 13,4 måneder for pemetreksedarmen 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 pemetreksedarmen 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 pemetreksedarmen 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-kurver av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) for pemetreksed versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi



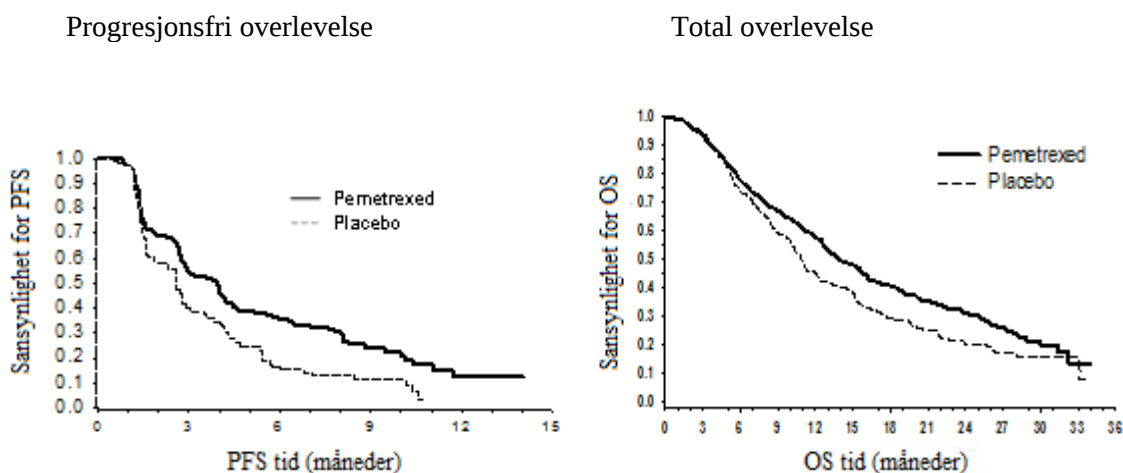
PARAMOUNT

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, 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 med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling skulle ha en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsbehandling til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksedarmen og placeboarmen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjons)behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksedarmen 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 pemetreksedarmen 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 pemetreksedarmen versus 21,7 % i placeboarmen. Relativ behandlingseffekt av pemetreksed var konsistent internt på tvers av undergruppene (inkludert sykdomsstadie, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende ble observert i ikke-justerte analyser av total overlevelse og progresjonsfri overlevelse. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunktet for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksedarmen 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-kurver av progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (målt fra randomisering)



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed etter administrasjon som monoterapi er vurdert hos 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et steady-state distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier viser at pemetreksed er ca. 81 % plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk 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 (kreatinin clearance 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 samtidig administrering av cisplatin. Oral folsyre og intramuskulære vitamin B₁₂-tilskudd påvirker ikke farmakokinetikken til pemetreksed.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Trometamol (til pH justering)
Sitronsyre
Metionin
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Armisarte inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin og resulterer i nedbrytning av cisplatin. Intravenøse linjer må skylles etter administrasjon av Armisarte.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder.

Holdbarhet etter første gangs åpning av hetteglasset

4 ml hetteglass (100 mg/4 ml)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 7 dager ved (2 °C-8 °C).

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml) hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 14 dager ved (2 °C-8 °C).

Gummiproppen på et hetteglass kan punkteres og innholdet fjernes maksimalt to ganger.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk brukstabilitet for pemetreksed infusjonsvæske har blitt demonstrert i 5 % glukose og 0,9 % natriumklorid i romtemperatur i opptil 24 timer og i kjøleskap opptil 7 dager.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre metode for åpning/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse hetteglass (glass type I) med type I gummiserumpropp (brombutyl) og en aluminiumhette med polypropylenlokk. Hetteglassene kan være eller ikke være skjermet i en beskyttende hylse.

Pakningsstørrelser

- 1 x 4 ml hetteglas (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml hetteglas (500 mg/20 ml)
- 1 x 34 ml hetteglas (850 mg/34 ml)
- 1 x 40 ml hetteglas (1000 mg/40 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Armisarte som er nødvendig.
3. Armisarte må bare fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning, uten konserveringsmiddel. Et passende volum av pemetreksed konsentrat må fortynnes til 100 ml ved hjelp av glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
4. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelige med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposere.
5. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
6. Gummiproppen på et hetteglass kan punkteres og innholdet fjernes maksimalt to ganger. Ikke anvendt legemiddel som er igjen i hetteglasset, som har overskredet utløpsdatoen, samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler ved tilberedning og administrasjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. januar 2016
Dato for siste fornyelse: 13. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 București
Romania

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-er)

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Armisarte 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert 4 ml hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert 34 ml hetteglass inneholder 850 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert 40 ml hetteglass inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: trometamol, sitronsyre, metionin og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4 ml hetteglass

20 ml hetteglass

34 ml hetteglass

40 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Må kun fortynnes i 5 % glukoseoppløsning eller i 0,9 % natriumkloridoppløsning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1063/001 4 ml hetteglas

EU/1/15/1063/002 20 ml hetteglas

EU/1/15/1063/004 34 ml hetteglas

EU/1/15/1063/003 40 ml hetteglas

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON 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

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Armisarte 25 mg/ml sterilt konsentrat
pemetreksed
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/4 ml

6. ANNET

Cytostatikum

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Armisarte 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Armisarte 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning pemetreksed

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek eller sykepleier 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 Armisarte er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Armisarte
3. Hvordan du bruker Armisarte
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Armisarte
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Armisarte er og hva det brukes mot

Armisarte er et legemiddel som brukes til behandling av kreft. Det inneholder virkestoffet pemetreksed. Pemetreksed tilhører en gruppe legemidler som kalles folsyreanaloger, og hemmer prosesser som er viktige for at cellene skal kunne dele seg.

Armisarte 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 (innledende behandling).

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

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

Armisarte 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 Armisarte

Bruk ikke Armisarte

- 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 Armisarte.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gulfeber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykehusapotek før du bruker Armisarte.

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

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 Armisarte. 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 Armisarte.

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

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 Armisarte.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Armisarte

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert legemidler mot smerter eller betennelser (hevelser), som for eksempel "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAID). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAIDs med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for Armisarte-behandling og/eller ut ifra nyrefunksjonen din, kan legen ha behov for å anbefale hvilke legemidler du kan ta og når du kan ta dem. Hvis du er usikker, kan du spørre legen eller farmasøyten/apoteket om noen av legemidlene du bruker er NSAID.

Informér legen din dersom du tar legemidler som kalles protonpumpehemmere (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol) som brukes til å behandle halsbrann og sure oppstøt.

Som andre kjemoterapeutiske legemidler anbefales ikke Armisarte med levende, svekkede vaksiner. Inaktive vaksiner bør brukes der det er mulig.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Armisarte

Armisarte 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell. Dosen av Armisarte er 500 mg for hver kvadratmeter kroppsoverflate. Høyden og vekten måles for å beregne kroppsoverflaten din. Legen bruker størrelsen på arealet av kroppsoverflaten til å bestemme riktig dose til deg. Dosen kan justeres eller behandlingen utsettes avhengig av blodprøveverdiene og din generelle helsetilstand. En sykehusfarmasøyt, sykepleier eller lege har blandet Armisarte-konsentrat med 5 % glukoseoppløsning til injeksjon eller 0,9 % natriumkloridoppløsning til injeksjon før du får det.

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

Når Armisarte gis i kombinasjon med cisplatin:

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

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

Tilstanden din vil bli nøye overvåket under behandlingen. Dette innebærer rutinemessig blodprøver, inkludert sjekk av lever- og nyrefunksjonen. Dosen kan endres eller behandlingen utsettes, avhengig av resultatene fra disse testene.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Hvis du har blødninger fra gummene, nesen eller munnen, eller blødninger som ikke gir seg, rødlig eller rosafarget urin, uventede blåmerker (fordi du kan ha lavere verdier av blodplater enn normalt, noe som er vanlig).
- Hvis du merker plutselig åndenød, intens brystsmerte eller hoste med blodig oppspytt (mindre vanlig) (det kan bety at det er en blodpropp i en blodåre i lungene).

Andre bivirkninger med Armisarte kan omfatte:

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

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

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

- Feber
- Smerte
- Væskeansamling i kroppen som gir hevelse
- Brystsmerte
- Betennelse og sår i slimhinner i fordøyelseskanalen

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

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

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

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

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Armisarte

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Uåpnet hetteglass

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter første gangs åpning av hetteglasset

4 ml hetteglass (100 mg/4 ml)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 7 dager ved 2 °C–8 °C.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) og 40 ml (1000 mg/40 ml) hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 14 dager ved 2 °C–8 °C.

Infusjonsvæske

Kjemisk og fysisk brukstabilitet for pemetreksed infusjonsvæske er påvist i romtemperatur opptil 24 timer og i kjøleskap opptil 7 dager.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang, er oppbevaringstider og -forhold forut for bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre metode for åpning/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Armisarte skal ikke brukes hvis det er noen tegn til partikler.

Ubrukt konsentrat som er igjen i hetteglasset, som har overskredet utløpsdatoen, skal kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Armisarte

Virkestoff er pemetreksed.

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert hetteglass med 34 ml konsentrat inneholder 850 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Hvert hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Andre innholdsstoffer er trometamol (til pH justering), sitronsyre, metionin, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Armisarte ser ut og innholdet i pakningen

Armisarte konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar, fargeløs til svakt gulaktig eller gul-grønn løsning.

Armisarte er tilgjengelig i et fargeløst hetteglass med gummipropp og en aluminiumhette med polypropylenlokk. Hetteglassene kan være eller ikke være skjermet i en beskyttende hylse.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med Armisarte.

Pakningsstørrelser

1 x 4 ml hetteglas (100 mg/4 ml)
1 x 20 ml hetteglas (500 mg/20 ml)
1 x 34 ml hetteglas (850 mg/34 ml)
1 x 40 ml hetteglas (1000 mg/40 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Tilvirker

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatia

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Romania

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Armisarte som er nødvendig.
3. Armisarte må bare fortynnes med glukose 50 mg/ ml (5 %) oppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning uten konserveringsmiddel. Et passende volum av pemetreksedkonsentrat må fortynnes til 100 ml ved hjelp av glukose 50 mg/ ml (5 %) oppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
4. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposser. Pemetreksed er uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, inkludert laktert Ringers væske og Ringers væske.

Armisarte inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin og resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse linjer må skylles etter administrasjon av Armisarte.

5. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
6. Gummiproppen på et hetteglass kan punkteres og innholdet fjernes maksimalt to ganger. Ikke anvendt legemiddel som er igjen i hetteglasset, som har overskredet utløpsdatoen, samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler ved tilberedning og administrasjon

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

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk brukstabilitet for pemetreksed infusjonsvæske er påvist i romtemperatur opptil 24 timer og i kjøleskap opptil 7 dager. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang, er oppbevaringstider og -forhold forut for bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for pemetreksed har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

På bakgrunn av tilgjengelige data om farmakokinetikken til pemetreksed, og med tanke på at in vitro-studier indikerer at pemetreksed utskilles aktivt av organisk aniontransportør 3 (OAT3) og IC50-verdier for protonpumpehemmere, anser PRAC en legemiddelinteraksjon mellom protonpumpehemmere og pemetreksed som en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder pemetreksed bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pemetreksed mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder pemetreksed er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).