

VEDLEGG 1

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Etter rekonstituering (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off white lyofilisert pulver eller fast stoff.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Malignt pleuralt mesoteliom

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

Ikke-småcellet lungekreft

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med Pemetrexed Fresenius Kabi er 500 mg/m² kroppsoverflate (BSA), gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers syklus. 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 syklus. Pasienter skal gis adekvat antiemetisk behandling og passende hydrering før og/eller etter cisplatinbehandling (se pkt. 6.2 og preparatomtalen for cisplatin for nøyaktig doseringsanvisning).

Pemetrexed Fresenius Kabi som monoterapi

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

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 administrasjon av kjemoterapi skal det tas prøver for test av blodkjemi for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny syklus 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 bør være ≥ 45 ml/min.

Totalt bilirubin bør være $\leq 1,5$ ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (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 Pemetrexed Fresenius Kabi brukt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin.

Tabell 1 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - hematologisk toksisitet	
Nadir ANC < 500 /mm ³ og nadir blodplatetall $\geq 50\,000$ /mm ³	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000$ /mm ³ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000$ /mm ³ med blødning ^a , uansett nadir ANC	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 nevrotoksisitet), bør Pemetrexed Fresenius Kabi holdes tilbake inntil nivået er lavere eller 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 (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin-ikke-hematologisk toksisitet ^{a, b}		
	pemetreksed-dose (mg/m²)	cisplatin-dose (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 nevrotoksisitet

Dersom nevrotoksisitet foreligger er dosejusteringsanbefalinger for Pemetrexed Fresenius Kabi og cisplatin oppgitt i tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoksisitet av grad 3 eller grad 4 foreligger.

Tabell 3 - Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin-nevrotoksisitet		
CTC ^a grad	pemetreksed-dose (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 v2.0; NCI 1998)

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi bør avsluttes hvis en pasient opplever hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet av grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner, eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoksisitet av grad 3 eller 4.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

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

Pediatrisk populasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (standard Cockcroft-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 ≥ 45 ml/min annet enn de 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 bruk av pemetreksed til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke påvist sammenheng mellom ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eller total bilirubin, og pemetreksed sin farmakokinetikk. Pasienter med nedsatt leverfunksjon, slik som bilirubin $> 1,5$ ganger øvre grense for normalverdien og/eller aminotransferase $> 3,0$ ganger øvre grense for normalverdien (i

fravær av levermetastaser) eller > 5,0 ganger øvre grense for normalverdiene (med levermetastaser), har imidlertid ikke vært spesifikt undersøkt.

Administrasjonsmåte

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

For forholdsregler vedrørende håndtering eller administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi, og for instruksjoner om rekonstituering og fortynning av Pemetrexed Fresenius Kabi før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pemetreksed kan undertrykke benmargsfunksjonen uttrykt ved nøytropeni, trombocytopeni og anemi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppresjon 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 toksisitet grad 3 og 4, 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 disse pasientene (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance fra 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre (> 1,3 gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter behandling med pemetreksed (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for behandling med pemetreksed bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter administrering med pemetreksed (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 behandling med pemetreksed er ikke fullstendig kjent. En fase 2 studie med pemetreksed hos 31 pasienter med solide tumorer med stabil pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert plasmakonsentrasjon av pemetreksed eller clearance sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæsken. Derfor bør tapping av pleuravæsken før behandling med pemetreksed vurderes, men behøver ikke være 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 skadelig effekt. Kjønnsmodne menn frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 3 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed 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 legemidler (f.eks. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaforbindelser, cyklosporin) kan potensielt 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 aniontrasportør 3) (f.eks. probenecid, penicillin, protonpumpehemmere (PPI)) fører til nedsatt clearance av pemetreksed. Det bør utvises varsomhet når slike legemidler brukes i kombinasjon med pemetreksed.

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

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance fra 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 som og 2 dager etter behandling med pemetreksed (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 som og i minst 2 dager etter at pemetreksed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følges nøye for toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

Antikoagulasjonsbehandling forekommer ofte på grunn av den økte risikoen for trombose hos pasienter med kreft. Den høye intraindividuelle variabiliteten av 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 vaksine sykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke

Levende hemmede vaksiner (unntatt gulfeber hvor samtidig bruk er kontraindisert): Fare for systemisk, muligens dødelig, sykdom. Risikoen øker hos personer som allerede er immunsupprimert som følge 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 antas 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 behandling med pemetreksed kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn rådes til å oppsøke veiledning om oppbevaring av sæd før behandling starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til tretthet, 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 brukt som monoterapi eller i kombinasjon, er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni, og gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mukositt og stomatitt. Andre bivirkninger inkluderer nyretoksisitet, økning i aminotransferaser, alopesi, tretthet, dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Bivirkninger som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over 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.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende termer er benyttet for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensklasse er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

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-hypo-dermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøytropeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immun-systemet		Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaks-forandringer Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebro-vaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			
Øye-		Konjunktivitt				

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
sykdommer		Tørre øyne Økt lakrimasjon Kerato-konjunktivitt sicca Øyelokksødem Overflate-sykdom på øyet				
Hjerte-sykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokard-infarkt Koronar arterie-sykdom Supra-ventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastro-intestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastro-intestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galle-veier		Forhøyet alanin amino-transferase Forhøyet aspartat amino-transferase		Hepatitt		
Hud- og under-hudssykdommer	Utslett Hud-eksfoliasjon	Hyper-pigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Bulløs pemfigoid dermatitt Ervervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudo-cellulitt	

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
					Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urin-veier	Redusert kreatinin-clearance Økt blod-kreatinin ^e	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjons-hastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal Inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyl-transferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråle-indusert øsofagitt Stråle-indusert pneumonitt	Recall fenomenon		

^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 hovedsakelig 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 inkluderer 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 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: L01BA04

Pemetreksed er et antifolatmiddel mot kreft med flere mål, som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for celledivisjonen.

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 inne 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

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.

I løpet av 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 (OS) (måneder)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-verdi ^a	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,001	
Total respons-rate ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-verdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall

^a p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

^b I pemetreksed / cisplatin-armen, randomiserte og behandlede (N = 225) og med fullt tilskudd (N = 167)

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerte og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed/cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til lungekreft symptom skala (Lung Cancer Symptom Scale). Det ble også observert statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester.

Skille mellom behandlingsarmene ble observert som forbedring i lungefunksjon i pemetreksed/cisplatinarmen, 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 i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter 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 (OS), var til fordel for pemetreksed vs docetaksel på annet 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 (OS, progresjonsfri overlevelse (PFS)) 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	(0,82 – 1,20)	
▪ Non-inferioritet p-verdi (HR)	0,226	
Overlevelse uten progresjon (måneder)	(n=283)	(n=288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 % KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(n=283)	(n=288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 % KI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(n=264)	(n=274)
▪ Responsrate (%) (95 % KI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabil sykdom (%)	45,8	46,4

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = 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 OS (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI = 0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1.

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

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 OS, viste kliniske relevante forskjeller i overlevelse med hensyn på histologien, se tabellen nedenfor.

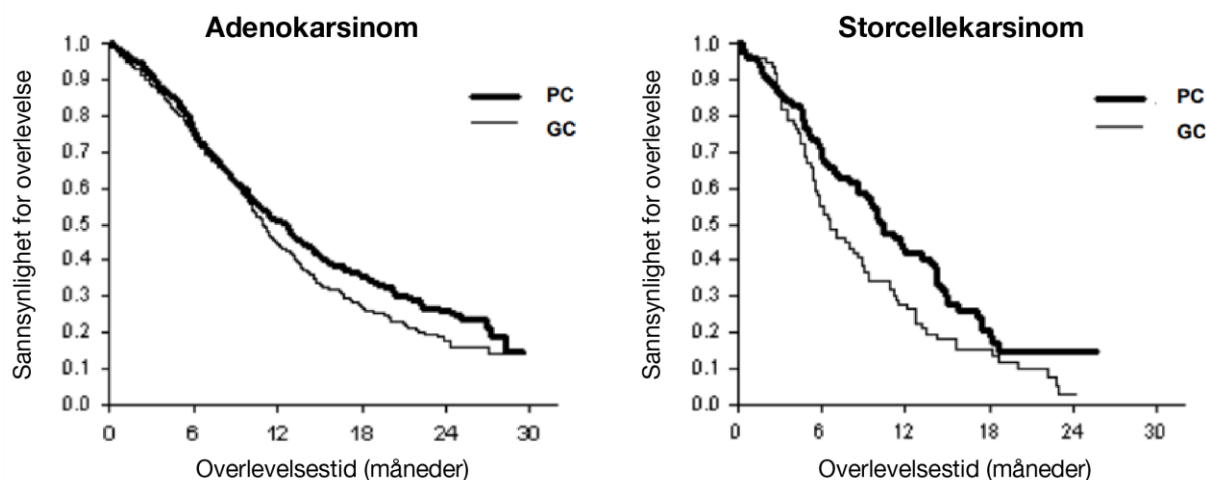
Tabell 7. Effekt av pemetreksed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin i førstelinje NSCLC – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)				Justert hazard ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabine + 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-inferiority marginen på 1,17645 ($p < 0,001$).

Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse (OS) ved histologi



Forkortelser: PC= pemetreksed+cisplatin; GC= gemcitabin+cisplatin

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

Pasienter behandlet med pemetreksed og cisplatin hadde behov for færre transfusjoner (16,4 % vs. 28,9 %, $p < 0,001$), transfusjoner av røde blodceller (16,1 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$) og blodplatetransfusjoner (1,8 % vs. 4,5 %, $p = 0,002$). Pasientene hadde også mindre behov for administrasjon av 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) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett-behandling med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaksel eller docetaksel. Førstelinje dublett-behandling 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 en median på 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 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, $p = 0,002$).

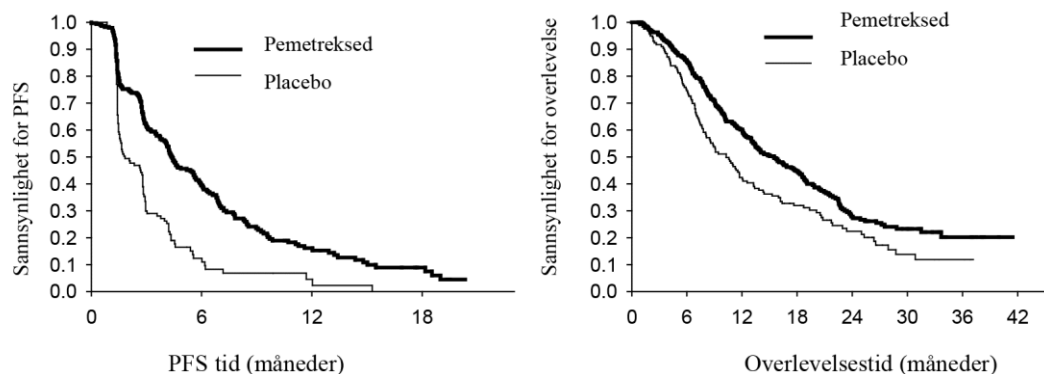
Hos pasienter med plateepitelhistologi tydet ikke resultatene for PFS og OS på noen fordel for pemetreksed fremfor placebo.

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

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

Progresjonsfri overlevelse

Total overlevelse



PARAMOUNT

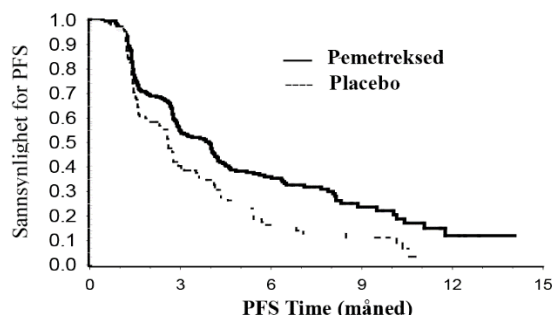
En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n = 359) med placebo pluss BSC (n = 180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium 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 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. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med 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 utprøverbvurdert PFS 6,9 måneder for pemetreksed-armen og 5,6 måneder for placeboarmen (hazard ratio = 0,59, 95 % KI = 0,47-0,74).

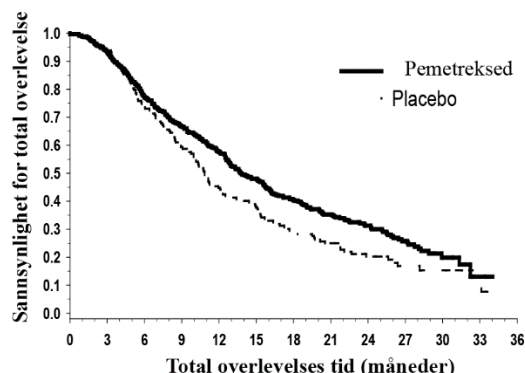
Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk overlegen i forhold til placebo for total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Ved tidspunktet for denne siste overlevelsesanalysen 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 undergruppene (inkludert sykdomsstadium, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende det som ble observert i ikke-justerte analyser av total overlevelse og progresjonsfri overlevelse. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunktet for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for 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)

Progresjonsfri overlevelse



Total overlevelse



Sikkerhetsprofilen til pemetreksed ved vedlikeholdsbehandling var lik i de to studiene JMEN og PARAMOUNT.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder pemetreksed i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Defarmakokinetiske 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.

Distribusjon

Pemetreksed har et steady-state distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed er ca. 81 % bundet til plasmaprotein. Bindingen ble ikke merkbart påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad.

Biotransformasjon

Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme.

Eliminasjon

Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk aniontransportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance på 90 ml/min). Inter-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå på 19,3 %.

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

Linearitet/ikke-linearitet

Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

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 beagle-hunder 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 (CHO), eller i Ames-tester. 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 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Saltsyre (E 507) (til pH-justering)
Trometamol (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant Ringer-laktat elektrolyttoppløsning og Ringer saltoppløsning. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin, noe som resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse slanger skal skylles etter administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år.

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning

Når det er tilberedt i henhold til anvisingen, inneholder ikke rekonstituert Pemetrexed Fresenius Kabi oppløsning eller tilberedt infusjonsvæske noen antimikrobielle konserveringsmidler. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert pemetreksedoppløsning er påvist i opptil 24 timer i kjøleskap.

For tilberedt infusjonsvæske med pemetreksed er kjemisk og fysisk bruksstabilitet påvist i opptil 21 dager i kjøleskap og 7 dager ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang, må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I, klart, fargeløst hetteglass med 20 mm klorobutyl gummipropp, forseget med grønn flip-off aluminiumskapsel, inneholdende 100 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Bruk aseptisk teknikk ved rekonstituering og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
- Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Fresenius Kabi som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
- Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, noe som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH av den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. Ytterligere fortynning er nødvendig.
- Et passende volum av den tilberedte pemetreksed-oppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
- Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposser.
- Parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
- Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon

Som for andre potensielt toksiske legemidler mot kreft må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av pemetreksed til infusjonsvæske. 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. Gravide kvinner skal ikke håndtere cytostatika. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ikke spesifikke antidot ved ekstravasasjon av pemetreksed.

Få tilfeller av ekstravasasjon av pemetreksed er rapportert, og disse ble ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre som for andre ikke-vesikante midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1115/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 2016

Dato for siste fornyelse: 21. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Etter rekonstituering (se pkt. 6.6) inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off white lyofilisert pulver eller fast stoff.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Malignt pleuralt mesoteliom

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

Ikke-småcellet lungekreft

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med Pemetrexed Fresenius Kabi er 500 mg/m² kroppsoverflate (BSA), gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers syklus. 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 syklus. Pasienter skal gis adekvat antiemetisk behandling og passende hydrering før og/eller etter cisplatinbehandling (se pkt 6.2 og preparatomtalen for cisplatin for nøyaktig doseringsanvisning).

Pemetrexed Fresenius Kabi som monoterapi

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

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 administrasjon av kjemoterapi skal det tas prøver for test av blodkjemisk for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny syklus 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 bør være ≥ 45 ml/min.

Totalt bilirubin bør være $\leq 1,5$ ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (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 Pemetrexed Fresenius Kabi brukt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin.

Tabell 1 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin-hematologisk toksisitet	
Nadir ANC < 500 /mm ³ og nadir blodplatetall $\geq 50\,000$ /mm ³	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000$ /mm ³ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000$ /mm ³ med blødning ^a , uansett nadir ANC	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 nevrotoksitet), bør Pemetrexed Fresenius Kabi holdes tilbake inntil nivået er lavere eller 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 (som monoterapi eller i kombinasjon) og

cisplatin-ikke-hematologisk toksisitet^{a, b}		
	pemetreksed-dose (mg/m²)	cisplatin-dose (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 nevrotoksisitet

Dersom nevrotoksitet foreligger er dosejusteringsanbefalinger for Pemetrexed Fresenius Kabi og cisplatin oppgitt i tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoksitet av grad 3 eller grad 4 foreligger.

Tabell 3 - Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin-nevrotoksitet		
CTC^a grad	pemetreksed-dose (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 v2.0; NCI 1998)

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi bør avsluttes hvis en pasient opplever hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet av grad 3 eller 4 etter to dosereduksjoner, eller umiddelbart etter observasjon av nevrotoksitet av grad 3 eller 4.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

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

Pediatrik populasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (standard Cockcroft-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 ≥ 45 ml/min annet enn de 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 bruk av pemetreksed til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

For forholdsregler vedrørende håndtering eller administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi, og for instruksjoner om rekonstituering og fortynning av Pemetrexed Fresenius Kabi før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pemetreksed kan undertrykke benmargsfunksjonen uttrykt ved nøytropeni, trombocytopeni og anemi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppresjon 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, blodplattetall og maksimal ikke-hematologisk toksisitet i forutgående behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Lavere toksisitet og en reduksjon av hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet grad 3 og 4, 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 disse pasientene (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance fra 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre ($> 1,3$ gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter behandling med pemetreksed (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for behandling med pemetreksed bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter administrering med pemetreksed (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 behandling med pemetreksed er ikke fullstendig kjent. En fase 2 studie med pemetreksed hos 31 pasienter med solide tumorer med stabil pleuravæske viste ingen forskjell i forhold til dose-normalisert plasmakonsentrasjon av pemetreksed eller clearance sammenlignet med pasienter som ikke hadde fått tappet pleuravæskan. Derfor bør tapping av pleuravæskan før behandling med pemetreksed vurderes, men behøver ikke være 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 skadelig effekt. Kjønnsmodne menn frarådes å få barn i løpet av behandlingen og opp til 3 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed 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 legemidler (f.eks. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaforbindelser, cyklosporin) kan potensielt 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 clearance av pemetreksed. Det bør utvises varsomhet når slike legemidler brukes i kombinasjon med pemetreksed.

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

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance fra 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 som og 2 dager etter behandling med pemetreksed (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 som og i minst 2 dager etter at pemetreksed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følges nøye for toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

Samtidig bruk er kontraindisert:

Vaksine mot gulfeber: fare for dødelig generell vaksine sykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke:

Levende hemmede vaksiner (unntatt gulfeber hvor samtidig bruk er kontraindisert): Fare for systemisk, muligens dødelig, sykdom. Risikoen øker hos personer som allerede er immunsupprimert som følge 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 antas 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 behandling med pemetreksed kan forårsake irreversibel sterilitet, bør menn rådes til å oppsøke veiledning om oppbevaring av sæd før behandling starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til tretthet, 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 brukt som monoterapi eller i kombinasjon, er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni, og gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mukositt og stomatitt. Andre bivirkninger inkluderer nyretoksitet, økning i aminotransferaser, alopesi, tretthet, dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Bivirkninger som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over 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.

Bivirkningene 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). Innenfor hver frekvensklasse er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

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-hypo-dermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemo-globin	Febril nøytropeni, Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immun-systemet		Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaks-forandringer Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebro-vaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell Blødning			

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Øye-sykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Kerato-konjunktivitt sicca Øyelokks-ødem Overflate-sykdom på øyet				
Hjerte-sykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokard-infarkt Koronar arterie-sykdom Supra-ventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastro-intestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale Smerter	Rektal blødning Gastro-intestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galle-veier		Forhøyet alanin amino-transferase Forhøyet aspartat amino-transferase		Hepatitt		

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Hud-eksfoliasjon	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopeci Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Bulløs pemfigoid dermatitt Ervervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudo-cellulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatininclearance Økt blodkreatinin ^e	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjonshastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyl-transferase				
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 hovedsakelig 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 inkluderer 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 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: L01BA04

Pemetreksed er et antifolatmiddel mot kreft med flere 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 inne 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

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.

I løpet av 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

	Randomiserte og behandlede pasienter		Fullt tilskudd pasienter	
Effektparameter	pemetreksed / cisplatin (N = 226)	cisplatin (N = 222)	pemetreksed / cisplatin (N = 168)	cisplatin (N = 163)

Median totaloverlevelse (OS) (måneder)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-verdi ^a	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,001	
Total respons-rate ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-verdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall

^a p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

^b I pemetreksed /cisplatin-armen, randomiserte og behandlede (N = 225) og med fullt tilskudd (N = 167)

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerte og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed/cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til lungekreft symptom skala (Lung Cancer Symptom Scale). Det ble også observert statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Skille mellom behandlingsarmene ble observert som forbedring i lungefunksjon i pemetreksed/cisplatinarmen, 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 i 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 i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter 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 (OS), var til fordel for pemetreksed vs docetaksel på annet 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 (OS, progresjonsfri overlevelse (PFS)) 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	(0,82 – 1,20)	
▪ Non-inferioritet p-verdi (HR)	0,226	

Overlevelse uten progresjon (måneder)	(n=283)	(n=288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 % KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tid til behandlingssvikt (TTTF – måneder)	(n=283)	(n=288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 % KI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Respons (n: kvalifisert for respons)	(n=264)	(n=274)
▪ Responstrate (%) (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 OS (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI = 0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1.

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

PFS og total responstrate 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 responstrate 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 OS, viste kliniske relevante forskjeller i overlevelse med hensyn på histologien, se tabellen nedenfor.

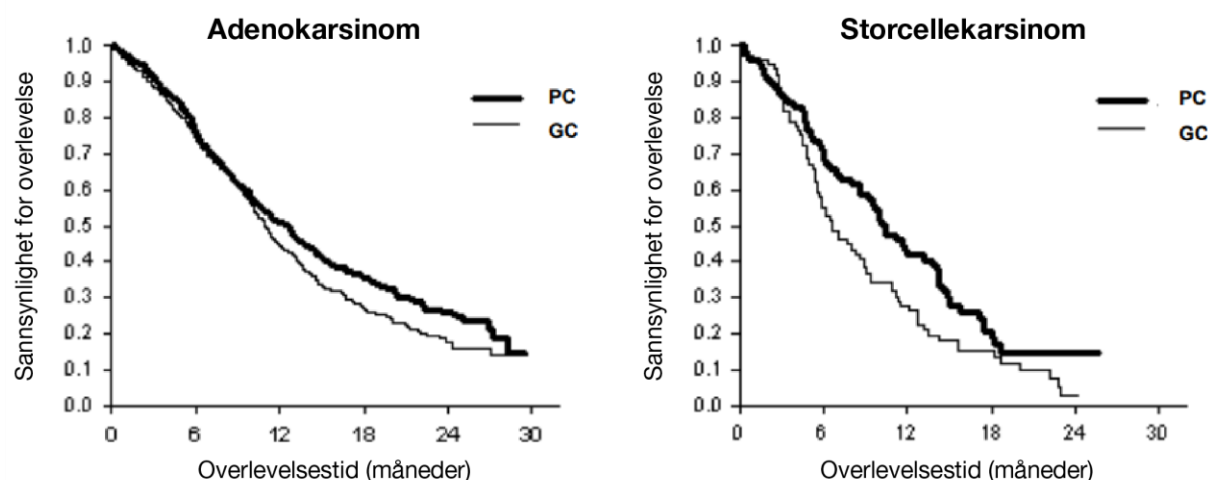
Tabell 7. Effekt av pemetreksed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin i førstelinje NSCLC – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)				Justert hazard ratio (HR) (95 % KI)	Superiority p-verdi
	pemetreksed + cisplatin		gemcitabine + 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 populasjonstørrelse.

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

Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse (OS) ved histologi



Forkortelser: PC= pemetreksed+cisplatin; GC= gemcitabin+cisplatin

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

Pasienter behandlet med pemetreksed og cisplatin hadde behov for færre transfusjoner (16,4 % vs. 28,9 %, $p < 0,001$), transfusjoner av røde blodceller (16,1 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$) og blodplate-transfusjoner (1,8 % vs. 4,5 %, $p = 0,002$). Pasientene hadde også mindre behov for administrasjon av 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) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett-behandling med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaksel eller docetaksel. Førstelinje dublett-behandling 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 en median på 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 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-

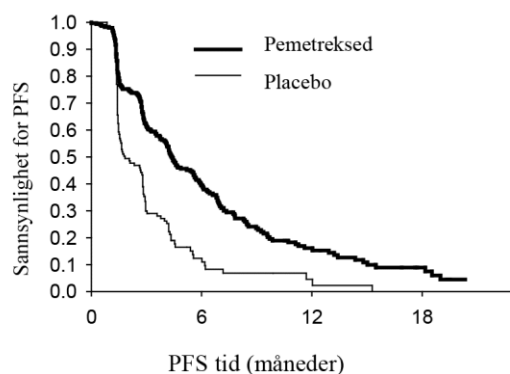
armen og 10,3 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,70 (95 % KI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). Inkludert induksjonsfasen var median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi 18,6 måneder for pemetreksed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, hazard ratio = 0,71 (95 % KI = 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.

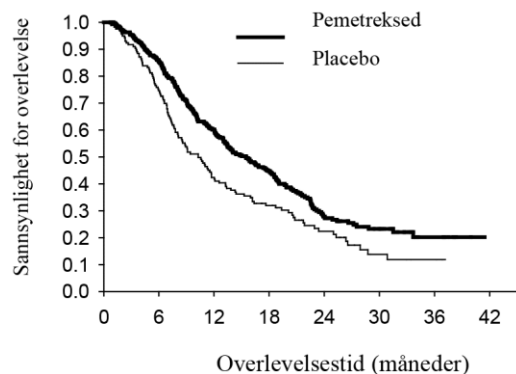
Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innenfor de histologiske undergruppene.

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

Progresjonsfri overlevelse



Total overlevelse



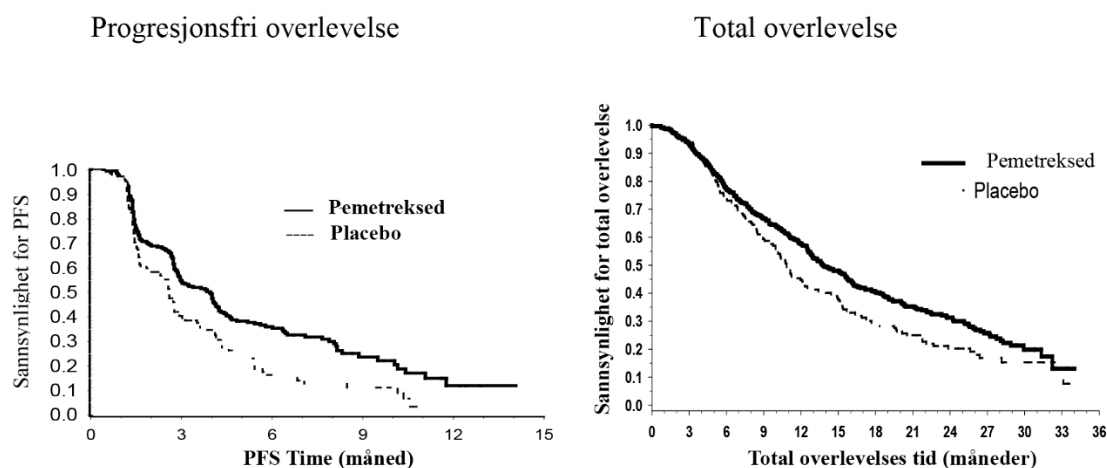
PARAMOUNT

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 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. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med 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 utprøverbvurdert 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 overlegen 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 undergruppene (inkludert sykdomsstadium, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende det som ble observert i ikke-justerte analyser av total overlevelse- og progresjonsfri overlevelse. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunktet for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for 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 lik i de to studiene JMEN og PARAMOUNT.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder pemetreksed i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

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.

Distribusjon

Pemetreksed har et steady-state distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed er ca. 81 % bundet til plasmaprotein. Bindingen ble ikke merkbar påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad.

Biotransformasjon

Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme.

Eliminasjon

Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk aniontransportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance på 90 ml/min). Inter-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå på 19,3 %.

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

Linearitet/ikke-linearitet

Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

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 beagle-hunder ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av det spermieprodukerende 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 (CHO), eller i Ames-tester. 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 Hjelpetoffer

Mannitol (E 421)
Saltsyre (E 507) (til pH-justering)
Trometamol (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant Ringer-laktat elektrolyttoppløsning og Ringer saltoppløsning. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin, noe som resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse slanger skal skylles etter administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning

Når det er tilberedt i henhold til anvisingen, inneholder ikke rekonstituert Pemetrexed Fresenius Kabi oppløsning eller tilberedt infusjonsvæske noen antimikrobielle konserveringsmidler. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert pemetreksed oppløsning er påvist i opptil 24 timer i kjøleskap.

For tilberedt infusjonsvæske med pemetreksed er kjemisk og fysisk bruksstabilitet påvist i opptil 21 dager i kjøleskap og 7 dager ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C -8 °C med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I, klart, fargeløst hetteglass med 20 mm klorobutyl gummipropp, forseglet med blå flip-off aluminiumskapsel, inneholdende 500 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Bruk aseptisk teknikk ved rekonstituering og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
- Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Fresenius Kabi som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
- Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, noe som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH av den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. Ytterligere fortynning er nødvendig.
- Et passende volum av den tilberedte pemetreksed-oppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
- Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer.
- Parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
- Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfallsprodukter må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon

Som for andre potensielt toksiske legemidler mot kreft må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av pemetreksed til infusjonsvæske. 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. Gravide kvinner skal ikke håndtere cytostatika. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ikke spesifikke antidot ved ekstravasasjon av pemetreksed.

Få tilfeller av ekstravasasjon av pemetreksed er rapportert, og disse ble ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre som for andre ikke-vesikante midler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1115/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 2016

Dato for siste fornyelse: 21. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat inneholder 25 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Ett hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 964 mg hydroksypropylbetadeks.

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 4820 mg hydroksypropylbetadeks.

Ett hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 9640 mg hydroksypropylbetadeks.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en fargeløs til svakt gul eller grønn gul oppløsning.

pH er mellom 6,8 og 7,8.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Malignt pleuralt mesoteliom

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

Ikke-småcellet lungekreft

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 syklus. Pasienter skal gis adekvat antiemetisk behandling og passende hydrering før og/eller etter cisplatinbehandling (se pkt. 6.2 og preparatomtalen for cisplatin for nøyaktig doseringsanvisning).

Pemetrexed Fresenius Kabi som monoterapi

Til pasienter som behandles for ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi er den anbefalte dosen med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 blodkjemi for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny omgang med kjemoterapi skal pasientene ha følgende: absolutt antall nøytrofile (ANC) bør være ≥ 1500 celler/mm³ og blodplater bør være $\geq 100\,000$ celler/mm³. Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

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

Dosejusteringer

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

Tabell 1 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin - hematologisk toksisitet	
Nadir ANC $< 500/\text{mm}^3$ og nadir blodplatetall $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000/\text{mm}^3$ uansett nadir ANC	75 % av forutgående dose (både pemetreksed og cisplatin)
Nadir blodplatetall $< 50\,000/\text{mm}^3$ 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 nevrotoksitet), bør Pemetrexed Fresenius Kabi 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 (som 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 nevrotoksitet

Dersom nevrotoksitet foreligger vil dosejusteringsanbefalinger for Pemetrexed Fresenius Kabi og cisplatin oppgis i tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoksitet av grad 3 eller grad 4 foreligger.

Tabell 3 – Dosejusteringstabell for pemetreksed (som monoterapi eller i kombinasjon) og cisplatin – nevrotoksitet		
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)

Behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi 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 nevrotoksitet 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 Pemetrexed Fresenius Kabi i den pediatrike populasjonen for malignt pleuralt mesoteliom og ikke-småcellet lungekreft.

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

Administrasjonsmåte

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

For forsiktighetsregler vedrørende håndtering eller administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi, og for instruksjoner om fortynning av Pemetrexed Fresenius Kabi før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pemetreksed kan undertrykke benmargsfunksjonen uttrykt ved 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 g 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 pemetreksedadministrering (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. hyponatremi).

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

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

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

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

Pemetreksed kan gi genetisk skadelig effekt. Kjønnsmodne menn frarådes å gjøre en kvinne gravid i løpet av behandlingen og opptil 3 måneder etterpå. Bruk av prevensjon eller avholdenhet er anbefalt. På grunn av risikoen for at pemetreksedbehandling kan forårsake irreversibel sterilitet bør menn gis råd om å oppsøke veiledning vedrørende oppbevaring av sæd før behandlingsstart.

Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under pemetreksedbehandling 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.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan akkumulering av syklodekstrin forekomme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pemetreksed elimineres hovedsakelig uendret via nyrene ved tubulær sekresjon og i mindre grad ved glomerulær filtrasjon. Samtidig administrasjon av nyretoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, 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 legemidler 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 pemetreksedbehandling (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 følges nøye for toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

Samtidig bruk er kontraindisert:

Vaksine mot gulfeber: fare for dødelig generell vaksinesykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

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

Kjønnsmodne menn anbefales å bruke effektive prevensjonstiltak og frarådes å gjøre en kvinne gravid i løpet av behandlingen og i opp til 3 måneder etterpå.

Graviditet

Det finnes ikke data fra bruk av pemetreksed hos gravide kvinner. Imidlertid mistenkes pemetreksed, 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 hvorvidt pemetreksed utskilles i morsmelk. 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 behandling starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til tretthet, 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, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mucositis og stomatitt. Andre bivirkninger inkluderer nyretoksisitet, økning i aminotransferaser, alopeci, fatigue, dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Bivirkninger som er sett med sjelden frekvens inkluderer Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Liste over 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.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Følgende termer er benyttet for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensklasse er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

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-hypo-dermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemo-globin	Febril nøytropeni Reduserte Blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immun-systemet		Hyper-Sensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaks-forandringer Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati	Cerebro-vaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			

		Svimmelhet				
Øye- sykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Kerato- konjunktivitt sicca Øyelokks- ødem Overflate- sykdom på øyet				
Hjerte- sykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokard- infarkt Koronar arterie- sykdom Supra- ventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastro- intestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale Smerter	Rektal blødning Gastro- intestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galle- veier		Forhøyet alanin amino- transferase Forhøyet aspartat amino- transferase		Hepatitt		
Hud- og under- hudssyk- dommer	Utslett Hud- Eksfoliasjon	Hyper- pigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens- Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Bulløs pemfigoid dermatitt Ervervet epidermo- lysis bullosa Erytema-tøst ødem ^f Pseudo- cellulitt	

					Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urin- veier	Redusert kreatinin- clearance Økt blod- kreatinin ^e	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjons- hastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma- glutamyl- transferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråle- indusert øsofagitt Stråle- indusert 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 hovedsakelig 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: L01BA04

Pemetrexed er et anticancer antifolatmiddel med multiple mål, som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for celledivisjonen.

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 legemidlet i ondartede celler.

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, en multisenter, randomisert, enkeltblindet fase 3-studie av pemetreksed pluss cisplatin sammenlignet med cisplatin hos kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom, har vist at pasienter som behandles med pemetreksed pluss 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 pluss cisplatin vs 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 (OS) (måneder) (95 % KI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-verdi ^a	0,020		0,051	
Median tid til tumorprogresjon (måneder) (95 % KI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,008	
Tid til behandlingssvikt (måneder) (95 % KI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log Rank p-verdi ^a	0,001		0,001	
Total responsrate ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fishers eksakte p-verdi ^a	< 0,001		< 0,001	

Forkortelser: KI=konfidensintervall

^a p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

^b I pemetreksed/cisplatinarmen, 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/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/cisplatinarmen, 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 i 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

NSCLC, andrelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaxel i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median 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 (OS), var til fordel for pemetreksed vs. docetaxel 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 docetaxel blant pasienter med plateepitelhistologi (n=172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR=1,56; 95 % KI=1,08-2,26, p=0,018). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innen de histologiske undergruppene.

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

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

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

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

NSCLC, førstelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie med pemetreksed pluss cisplatin sammenlignet med 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 OS (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI=0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1.

Den primære effektanalysen var basert på ITT-populasjonen. Sensitivitetsanalyser av sentrale effektendepunkter ble også vurdert hos den protokollkvalifiserte (PQ) populasjonen. Effektanalysene

av PQ-populasjonen samsvarer med analysene av ITT-populasjonen og understøtter non-inferiority resultat for PC vs. GC.

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. Data for PFS ble delvis bekreftet ved uavhengig gjennomgang (400/1725 pasienter ble vilkårlig valgt for en gjennomgang).

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

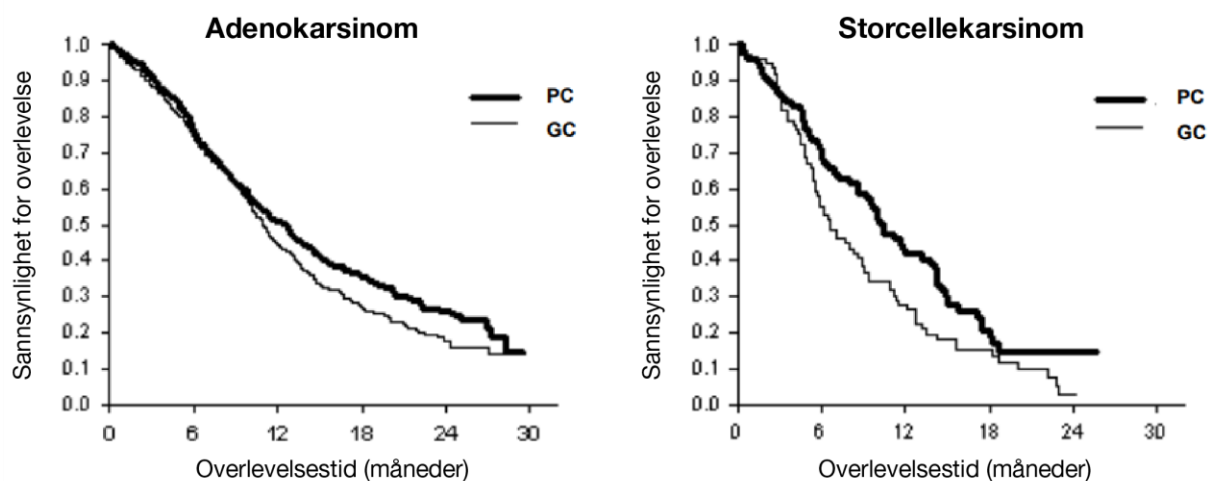
Tabell 7. Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje NSCLC– ITT-populasjon og histologiske undergrupper

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
Storcellekarsinom (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.

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

Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse (OS) ved histologi



Forkortelser: PC= pemetreksed+cisplatin; GC= gemcitabin+cisplatin

Ingen klinisk relevante forskjeller ble observert for sikkerhetsprofilen for 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) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett-terapi med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Førstelinje dublett-terapi 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.

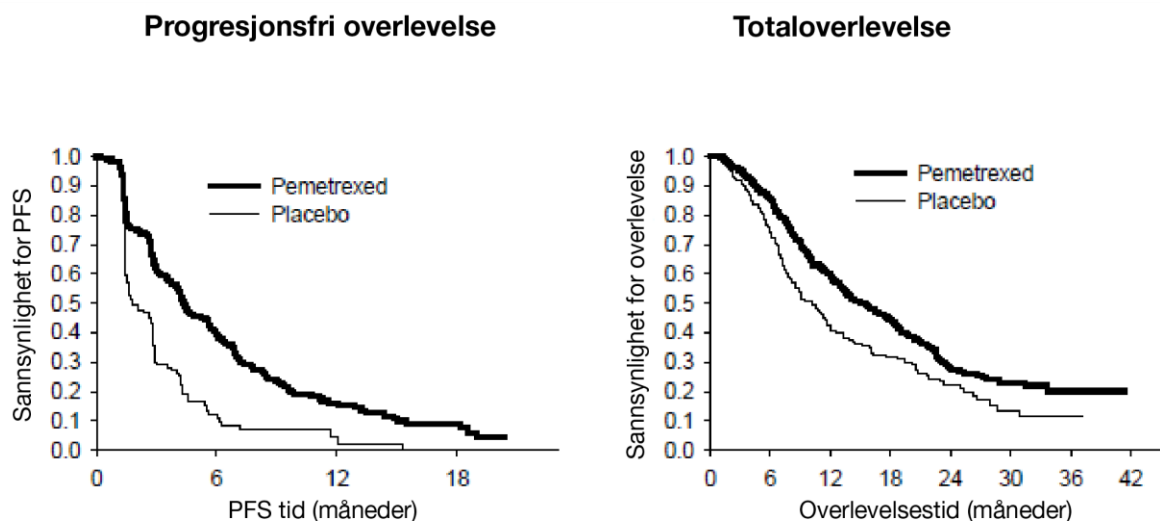
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed armen sammenlignet med placeboarmen (n=581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % KI=0,49-0,73, $p<0,00001$). Den uavhengige gjennomgangen 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 studier på pemetreksed 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 pemetreksedarmen 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 for 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

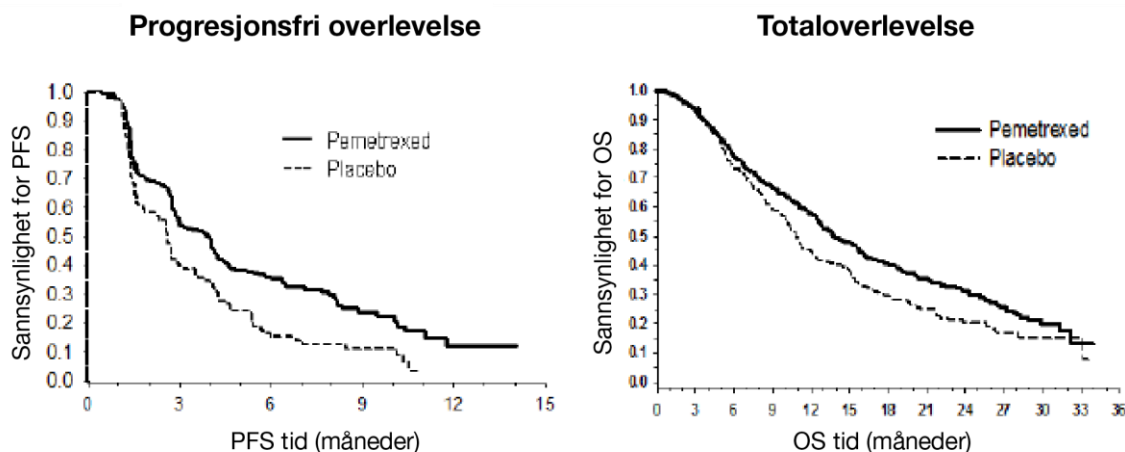
En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n=359) med placebo pluss BSC (n=180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) 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 cisplatininduksjon, 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 cisplatininduksjon. 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 med 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 utprøver vurdert 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 subgruppene (inkludert sykdomsstadiet, 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.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder pemetreksed i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed etter administrasjon som monoterapi er vurdert i 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter.

Distribusjon

Pemetreksed har et steady-state distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier viser at pemetreksed er ca. 81 % plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbar påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad.

Biotransformasjon

Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme.

Eliminasjon

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 i pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance på 90 ml/min). Intra-pasient-variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %.

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

Linearitet/ikke-linearitet

Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

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 9-måneders studie med intravenøs bolusinjeksjon hos beagle-hunder, ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av det spermieproduserende 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*-kromosomaberrasjonstesting i ovarieceller fra kinesiske hamstre, 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 Hjelpesoffer

Hydroksypropylbetadeks
Saltsyre (E 507) (pH-justering)
Trometamol (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant Ringer-laktat elektrolyttoppløsning og Ringer saltoppløsning. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin, noe som resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse slanger skal skylles etter administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år

Infusjonsvæske

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynnet oppløsninger vist i 21 dager ved oppbevaring i kjøleskap og i 7 dager ved 25 °C. Ved fortynning iht. instruksjoner inneholder infusjonsvæsken Pemetrexed Fresenius Kabi ikke antimikrobielle konserveringsmidler. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang, må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C–8 °C med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares under 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasje for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type I, klart, fargeløst hetteglass med 20 mm gummipropp og forseglet med grønn flip-off aluminiumsforsegling, inneholdende 4 ml konsentrat. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type I, klart, fargeløst hetteglass med 20 mm gummipropp og forseglet med blå flip-off aluminiumsforsegling, inneholdende 20 ml konsentrat. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type I, klart, fargeløst hetteglass med 20 mm gummipropp og forseglet med rød flip-off aluminiumsforsegling, inneholdende 40 ml konsentrat. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Bruk aseptisk teknikk ved fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
- Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Fresenius Kabi som er nødvendig.
- Egnert volum av Pemetrexed Fresenius Kabi må fortynnes til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
- Pemetreksedoppløsninger til infusjon som er tilberedt som beskrevet ovenfor er fortløpende med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposser.
- Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
- Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske midler.

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 pemetreksed til infusjonsvæske. 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. Gravide kvinner skal ikke håndtere cytostatika. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved ekstravasasjon av pemetreksed. Få tilfeller av ekstravasasjon av pemetreksed 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 2016

Dato for siste fornyelse: 21. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER 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. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrike

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 sikkerhetsoppdateringer (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)

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- dersom risikohåndteringssystemet modifiseres; spesielt dersom resultatet av ny informasjon fører til en signifikant endring av forholdet mellom nytte og risiko eller etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, saltsyre, trometamol.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Kun til engangsbruk.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1115/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Cytostatikum

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, saltsyre, trometamol

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Kun til engangsbruk.
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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1115/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Cytostatikum

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

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

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hydroksypropylbetadeks, saltsyre, trometamol og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

100 mg / 4 ml

1 hetteglass

500 mg / 20 ml

1 hetteglass

1000 mg / 40 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

Skal kun fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 25 °C.
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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

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

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

pemetreksed
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg / 4 ml
500 mg / 20 ml
1000 mg / 40 ml

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
pemetreksed

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Pemetrexed Fresenius Kabi er og hva det brukes mot

Pemetrexed Fresenius Kabi er et legemiddel som brukes til behandling av kreft.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi

Bruk ikke Pemetrexed Fresenius Kabi

- 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 Fresenius Kabi varer.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gulfeber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykehusapotek før du bruker Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

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 Fresenius Kabi. Legen kan bestemme at dosen skal endres eller utsette behandlingen av deg, avhengig av din generelle helsetilstand og hvis 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 Fresenius Kabi.

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

Dersom du har en hjertesykdom eller tidligere har hatt hjertesykdom, 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 Fresenius Kabi.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Pemetrexed Fresenius Kabi

Si fra til legen om du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke legemidler mot smerter eller betennelser (hevelser), som "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAIDs). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAID med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi og/eller basert på nyrefunksjonen din, må legen 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.

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

Graviditet

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

Amming

Snakk med lege dersom du ammer.

Amming skal avbrytes under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Pemetrexed Fresenius Kabi

Dosen av Pemetrexed Fresenius Kabi er 500 mg for hver kvadratmeter kroppsoverflate. Høyden og vekten din måles for å beregne kroppsoverflaten din. Legen bruker størrelsen på arealet av kroppsoverflaten til å bestemme riktig dose til deg. Dosen kan justeres eller behandlingen utsettes avhengig av blodprøveverdiene og din generelle helsetilstand. En sykehusfarmasøyt, sykepleier eller lege har blandet Pemetrexed Fresenius Kabi-pulveret med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning før det gis til deg.

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

Når Pemetrexed Fresenius Kabi gis i kombinasjon med cisplatin:
Legen eller sykehusfarmasøyten beregner dosen du trengr ut fra din høyde og vekt. Cisplatin gis også som infusjon i en vene og gis omtrent 30 minutter etter at infusjonen med Pemetrexed Fresenius Kabi er avsluttet. Infusjonen med cisplatin varer omtrent 2 timer.

Du vil vanligvis få infusjonen en gang hver tredje uke.

Andre legemidler:

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- Feber eller infeksjon (henholdsvis vanlig eller svært vanlig): hvis du har feber på 38 °C eller høyere, svetter eller har andre tegn på infeksjon (fordi du kan ha lavere verdier av hvite blodceller enn normalt, noe som er svært vanlig). Infeksjonen (sepsis) kan være alvorlig og kan føre til dødsfall.
- Hvis du begynner å få brystmerter (vanlig) eller høy puls (mindre vanlig).
- Hvis du får smerter, rødmer, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergisk reaksjon: 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-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 røde blodcellene enn normalt, noe som er vanlig).

- Hvis du har blødninger fra gummen, 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, intens brystsmerte eller hoste med blodig oppspytt (mindre vanlig) (kan indikere en blodpropp i en blodåre i lungene).

Andre bivirkninger med pemetreksed 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 til 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; hovedsakelig 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 øyeokkene 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 pumpekraften til hjertemuskulaturen)

Ujevn hjerterytme

Fordøyelsesplager

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 sliminner i fordøyelseskanalen

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek 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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning: Legemidlet skal brukes umiddelbart. Når det er tilberedt i henhold til bruksanvisningen, er den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten for tilberedt pemetreksed oppløsning vist å være 24 timer ved kjøleskapstemperatur. For pemetreksed infusjonsvæske er den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten vist å være 21 dager ved kjøleskapstemperatur og 7 dager ved 25 °C.

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom du oppdager partikler.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pemetrexed Fresenius Kabi

Virkestoffet er pemetreksed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Hvert hetteglass inneholder 100 milligram pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Hvert hetteglass inneholder 500 milligram pemetreksed (som pemetrekseddiacid).

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

Andre innholdsstoffer er mannitol, saltsyre og trometamol.

Hvordan Pemetrexed Fresenius Kabi ser ut og innholdet i pakningen

Pemetrexed Fresenius Kabi er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Det er et hvitt til off white frysetørret pulver eller fast stoff.

Tilgjengelig i pakninger med ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300,
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrike

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon.

- Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
- Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Fresenius Kabi som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
Tilbered hvert 100 mg hetteglass med 4,2 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
Tilbered hvert 500 mg hetteglass med 20 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.
- Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Den ferdige oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul eller grønn-gul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH av den tilberedte løsningen er mellom 6,6 og 7,8. Ytterligere fortynning er nødvendig.
- Et passende volum av den tilberedte oppløsningen med pemetreksed må fortynnes ytterligere til 100 ml med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
- 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.

- Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin, noe som resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse slanger skal skylles etter administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
- Oppløsninger med pemetreksed er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon: Som for andre potensielt toksiske legemidler mot kreft må det utvises forsiktighet i forbindelse med håndtering og tilberedning av Pemetreksed oppløsning for infusjonsvæske. Det anbefales å benytte hansker. Dersom Pemetreksed-oppløsning kommer i kontakt med hud, skal huden straks vaskes grundig med såpe og vann. Hvis pemetreksed-oppløsning kommer i kontakt med slimhinner skal det skylles grundig med vann. Gravide kvinner skal ikke håndtere legemidler som inneholder cytostatika. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ikke spesifikke antidot ved ekstravasasjon av pemetreksed. Få tilfeller av ekstravasasjon av pemetreksed er rapportert, og disse ble ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standard prosedyre som for andre ikke-vesikante midler.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Pemetrexed Fresenius Kabi er og hva det brukes mot

Pemetrexed Fresenius Kabi er et legemiddel som brukes til behandling av kreft.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi

Bruk ikke Pemetrexed Fresenius Kabi

- dersom du er allergisk overfor pemetreksed eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer. Du skal avbryte ammingen så lenge behandlingen med Pemetrexed Fresenius Kabi varer.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gulfeber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

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 Fresenius Kabi. Legen kan bestemme at dosen skal endres eller utsette behandling av deg, avhengig av din generelle helsetilstand og av om blodprøveverdiene dine er for lave. Hvis du også får cisplatin, vil legen forsikre seg om at du får tilført nok væske og at du får nødvendig behandling før og etter at du har fått cisplatin, for å unngå at du kaster opp.

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

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

Dersom du har eller har hatt en hjertesykdom, skal du informere legen din om dette.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Pemetrexed Fresenius Kabi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke legemidler mot smerter eller betennelser (hevelser), som "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAID). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAID med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi og/eller ut ifra nyrefunksjonen din, kan legen anbefale hvilke legemidler du kan ta og når du kan ta dem. Hvis du er usikker, kan du spørre lege eller apotek 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.

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

Graviditet

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

Amming

Snakk med lege dersom du ammer. Amming skal avbrytes under behandling med Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

Pemetrexed Fresenius Kabi kan kan få deg til å føle deg trett. Du skal derfor være forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder 964 mg hydroksypropylbetadeks per 100 mg pemetreksed.

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet hvis du har en nyresykdom.

3. Hvordan du bruker Pemetrexed Fresenius Kabi

Dosen av Pemetrexed Fresenius Kabi er 500 mg for hver kvadratmeter kroppsoverflate. Høyden og vekten din måles for å beregne kroppsoverflaten din. Legen bruker størrelsen på arealet av kroppsoverflaten til å bestemme riktig dose til deg. Dosen kan justeres eller behandlingen utsettes avhengig av blodprøveverdiene og din generelle helsetilstand. En sykehusfarmasøyt, sykepleier eller lege har blandet Pemetrexed Fresenius Kabi med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning før det gis til deg.

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

Når Pemetrexed Fresenius Kabi gis i kombinasjon med cisplatin:

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

Du vil vanligvis få infusjonen én gang hver tredje uke.

Andre legemidler:

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Du må straks kontakte lege 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 får brystmerter (vanlig) eller høy puls (mindre vanlig).
- Hvis du får smerter, rødme, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergisk reaksjon: 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 lege hvis du får et alvorlig hudutslett eller kløe, eller blemmedannelse (Stevens-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 røde blodceller 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 får 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 pemetreksed 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 til 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; hovedsakelig 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 øyeokkene 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 pumpekraften til hjertemuskulaturen)

Ujevn hjerterytm

Fordøyelsesplager

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 sliminner 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 betrålt 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 hovedsakelig 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 hovedsakelig skyldes nyreskade
Sykdom i nyrene der visse celler som danner nyregangene dør

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Pemetrexed Fresenius Kabi

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.

Oppbevares under 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsoppløsning: Legemidlet bør brukes umiddelbart. Ved tilberedning iht. instruksjoner er kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynnede oppløsninger med pemetreksed vist i 21 dager ved oppbevaring i kjøleskap og i 7 dager ved 25 °C.

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom du oppdager partikler.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pemetrexed Fresenius Kabi

Virkestoff er pemetreksed.

Én ml konsentrat inneholder 25 mg pemetreksed.

Etter fortynning inneholder ett hetteglass med 4 ml konsentrat 100 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Ett hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetreksed diacid).

Andre innholdsstoffer er hydroksypropylbetadeks, saltsyre, trometamol og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Pemetrexed Fresenius Kabi ser ut og innholdet i pakningen

Pemetrexed Fresenius Kabi er konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) i ett hetteglass. Det er en fargeløs til svakt gul eller grønn gul oppløsning.

Tilgjengelig i pakninger med ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300
Polen

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon.

- Bruk aseptisk teknikk ved fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
- Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Fresenius Kabi som er nødvendig.
- Egnet volum av Pemetrexed Fresenius Kabi må fortynnes til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til infusjon, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
- Pemetreksedoppløsninger til infusjon som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelige med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer. Pemetreksed er uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, inkludert laktert Ringers væske og Ringers væske.
- Pemetrexed Fresenius Kabi inneholder trometamol som hjelpestoff. Trometamol er uforlikelig med cisplatin, noe som resulterer i nedbrytning av cisplatin. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøse slanger skal skylles etter administrering av Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
- Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske midler.

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 pemetreksed infusjonsvæske. 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. Gravide kvinner skal ikke håndtere legemidler som inneholder cytostatika. Pemetreksed er ikke en vesikant. Det finnes ingen spesifikk antidot ved ekstravasasjon av pemetreksed. Få tilfeller av ekstravasasjon av pemetreksed er rapportert, og ble heller ikke vurdert som alvorlige av utprøveren. Ekstravasasjon skal behandles i henhold til lokal standardprosedyre for andre ikke-vesikante midler.

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 organic 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).