

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller pemetrexeddinatriumhemipentahydrat motsvarande 25 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller pemetrexeddinatriumhemipentahydrat motsvarande 100 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller pemetrexeddinatriumhemipentahydrat motsvarande 500 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 34 ml koncentrat innehåller pemetrexeddinatriumhemipentahydrat motsvarande 850 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller pemetrexeddinatriumhemipentahydrat motsvarande 1 000 mg pemetrexed.

### Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 8,4 mg (0,4 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

En klar, färglös till ljusgul lösning.

pH är mellan 7,0 och 8,5

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed Accord används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.

#### Icke-småcellig lungcancer

Pemetrexed Accord används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Accord används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Accord används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Administrering av Pemetrexed Accord får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### Pemetrexed Accord i kombination med cisplatin

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Accord är 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna ska behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatininfusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatinets produktresumé).

#### Pemetrexed Accord som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade Pemetrexed Accord dosen 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

#### Premedicinering

För att minska incidensen och allvarlighetsgraden av hudreaktioner ska en kortikosteroid ges dagen före, samma dag och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten ska patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna ska inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra ska intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra ska sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna ska också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B<sub>12</sub> (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B<sub>12</sub>-injektioner kan ges på samma dag som pemetrexed.

#### Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande differential- och trombocyträkning, ska utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling ska blodkemiprover tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  och trombocyter  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ .

Kreatininclearance ska vara  $\geq 45$  ml/min.

Totalbilirubin ska vara  $\leq 1,5$  gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) ska vara  $\leq 3$  gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är  $\leq 5$  gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumöregagemang i levern.

#### Dosanpassning

Dosanpassningen ska vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen ska behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av Pemetrexed Accord och för kombinationsbehandling med cisplatin.

| <b>Tabell 1 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Hematologisk toxicitet</b>     |   |
|--|---|
| Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter < 500/mm <sup>3</sup> och lägsta värde på trombocyter ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>            | 75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter                             | 75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> med blödning <sup>a</sup> , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter | 50 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |

<sup>a</sup> I överensstämmelse med definitionen på ≥CTC grad 2 med blödning enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet ≥ grad 3 (undantaget neurotoxicitet) ska Pemetrexed Accord inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen ska återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| <b>Tabell 2 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet<sup>a, b</sup></b> |   |   |
|--|---|---|
|  | <b>Pemetrexed Accord-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositt   | 75 % av tidigare dos                            | 75 % av tidigare dos                    |
| Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4  | 75 % av tidigare dos                            | 75 % av tidigare dos                    |
| Mukositt, grad 3 eller 4   | 50 % av tidigare dos                            | 100 % av tidigare dos                   |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet rekommenderas att dosen för Pemetrexed Accord och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras ska patienten avbryta behandlingen.

| <b>Tabell 3 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>CTC<sup>a</sup> grad</b>  | <b>Pemetrexed Accord-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0-1  | 100 % av tidigare dos                           | 100 % av tidigare dos                   |
| 2  | 100 % av tidigare dos                           | 50 % av tidigare dos                    |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

Behandling med Pemetrexed Accord ska avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen ska avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre*

I de kliniska prövningarna jämfört med studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

##### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Pemetrexed Accord för en pediatrik population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

*Patienter med försämrad njurfunktion* (standard cockcroft and gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod)

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance  $\geq 45$  ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför ska dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

*Patienter med försämrad leverfunktion*

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t.ex. bilirubinvärde  $> 1,5$  gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde  $> 3,0$  gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller  $> 5,0$  gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

#### Administreringssätt

Pemetrexed Accord är avsett för intravenös användning. Det bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Accord, se avsnitt 6.6.

För anvisningar om spädning av Pemetrexed Accord före administrering, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna ska kontrolleras med avseende på myelo suppression under behandlingen, och pemetrexed ska inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  och antalet trombocyter återgår till  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ . Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila leukocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B<sub>12</sub> hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B<sub>12</sub> profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance  $< 45$  ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) ska undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5). Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen, från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed, i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienter bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

Effekten på pemetrexed av vätskeansamling som pleurautgjutning eller ascites är inte helt utredd. En fas 2-studie med pemetrexed på 31 patienter med solida tumörer och stabil vätskeansamling visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör övervägas före pemetrexedbehandlingen, men är inte nödvändig.

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför ska patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

Fall av strålningpneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen. Dessa patienter bör ges särskild uppmärksamhet och användning av andra strålningssensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

Fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 304 mg natrium (23 mg) per dos, motsvarande 15,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed Accord anses som högt natriumintag. Detta ska beaktas särskilt hos patienter som står på en saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, loopdiuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer ska användas med försiktighet. Om nödvändigt ska kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t.ex. probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel ska ske med försiktighet. Om nödvändigt ska kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen  $> 1600$  mg per dag) och acetylsalicylsyra ( $\geq 1,3$  g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför ska försiktighet iaktas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) ska samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t.ex. ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAIDs med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, ska samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro*-studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

##### *Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika*

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av International Normalised Ratio (INR), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinal sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed. Könsmogna män råds att använda effektiv preventiva åtgärder och avråds från att skaffa barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övertvägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

### Amning

Det är okänt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pemetrexed Accord har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna ska därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositet och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

### Lista över biverkningar i tabellformat

Tabell 4 listar biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed när det använts antingen som monoterapi, eller i kombination med cisplatin från pivotala registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN och PARAMOUNT), och ifrån klinisk användning.

Biverkningar listas grupperat efter MedDRA organsystem. Följande frekvensangivelser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

**Tabell 4. Frekvens av samtliga biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed från pivotala registreringsstudier JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed och cisplatin jämfört med Gemzar och cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin), JMEN och PARAMOUNT (pemetrexed plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus bästa understödjande vård), och ifrån klinisk användning.**

| Organklassificering (MedDRA) | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Har rapporterats |
|------------------------------|----------------|---------|----------------|-----------|------------------|------------------|
|------------------------------|----------------|---------|----------------|-----------|------------------|------------------|



|                                    |  |  |   |                                 |                  |  |
|------------------------------------|--|--|---|---------------------------------|------------------|--|
|                                    |  |  |   |                                 |                  |  |
| Infektioner och infestationer      | Infektion <sup>a</sup><br>Faryngit                 | Sepsis <sup>b</sup>  |   |                                 | Dermo-hypodermis |  |
| Blodet och lymfsystemet            | Neutropeni<br>Leukopeni<br>Minskning av hemoglobin | Febril neutropeni<br>Minskning av antalet trombocyter  | Pancytopeni   | Immun-medierad hemolytisk anemi |                  |  |
| Immunsystemet                      |  | Hypersensitivitet  |   | Anafylaktisk chock              |                  |  |
| Metabolism och nutrition           |  | Dehydrering  |   |                                 |                  |  |
| Centrala och perifera nervsystemet |  | Smakförändringar<br>Perifer motor neuropati<br>Perifer sensorisk neuropati<br>Yrsel                          | Cerebrovaskulär händelse<br>Ischemisk stroke<br>Intrakranial blödning   |                                 |                  |  |
| Ögon                               |  | Konjunktivit<br>Torra ögon<br>Ökat tårflöde<br>Keratokonjunktivit sicca<br>Ögonlocksödem<br>Corneal dystrofi |   |                                 |                  |  |
| Hjärtat                            |  | Hjärtsvikt<br>Arytmi   | Angina<br>Hjärtinfarkt<br>Kranskärllsjukdom<br>Supraventrikulär arrytmi |                                 |                  |  |
| Blodkärl                           |  |  | Perifer ischemi <sup>c</sup>  |                                 |                  |  |

|   |  |  |  |         |  |   |
|---|--|--|--|---------|--|---|
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |  |  | Lungemboli<br>Interstitial lunginflammation <sup>bd</sup>  |         |  |   |
| Magtarmkanalen                          | Stomatit<br>Anorexi<br>Kräkningar<br>Diarré<br>Illamående        | Dyspepsi<br>Förstoppning<br>Buksmärta                                      | Rektal blödning<br>Gastrointestinal blödning<br>Intestinal perforation<br>Esofagit<br>Kolit <sup>e</sup> |         |  |   |
| Lever                                   |  | Ökning av alanin aminotransferas och aspartat aminotransferas              |  | Hepatit |  |   |
| Hud och subkutan vävnad                 | Hudutslag<br>Fjällande hud                                       | Hyperpigmentering<br>Pruritus<br>Erytem multiforme<br>Alopeci<br>Urtikaria |  | Erytem  | Stevens-Johnson syndrom <sup>b</sup><br>Toxisk epidermal nekrolys <sup>b</sup><br>Pemphigus<br>Bullös dermatit<br>Epidermolysis bullosa acquisita<br>Erytematöst ödem <sup>f</sup><br>Pseudocellulitis<br>Dermatit<br>Eksem<br>Prurigo |   |
| Njurar och urinvägar                    | Minskat kreatinin clearance<br>Kreatinin förhöjning <sup>e</sup> | Njursvikt<br>Minskad glomerular filtration                                 |  |         |  | Nefrogen diabetes insipidus<br>Renal tubulär nekros |

|  |          |   |   |  |  |  |
|--|----------|---|---|--|--|--|
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering sstället | Trötthet | Feber<br>Smärta<br>Ödem<br>Bröstsmärtor<br>Inflammerad mukosa |   |  |  |  |
| Undersökningar   |          | Förhöjd gamma-glutamyltransferas (Gamma-GT / GGT)             |   |  |  |  |
| Kirurgiska och medicinska åtgärder                             |          |   | Strålnings-esofagit<br><br>Strålnings-pneumonit | Lokala reaktioner i strålningsområdet (recall-fenomen) |  |  |

<sup>a</sup> med eller utan neutropeni

<sup>b</sup> i vissa fall fatal

<sup>c</sup> som i vissa fall lett till nekros i extremiteter

<sup>d</sup> med andningsinsufficiens

<sup>e</sup> endast setts i kombination med cisplatin

<sup>f</sup> primärt i nedre kroppsdelar

#### Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukositis förekomma. I händelse av misstänkt överdos ska patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cellgifter, folsyraanaloger, ATC-kod L01BA04

Pemetrexed är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

*In vitro* studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylatsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo* biosyntes av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet

folylglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

### Klinisk effekt

#### *Mesoteliom*

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken pemetrexed plus cisplatin jämfördes med cisplatin, på kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom, har visat att patienter som behandlats med pemetrexed och cisplatin hade en kliniskt betydelsefull överlevnadsfördel på 2,8 månader (median) jämfört med patienter som fick enbart cisplatin.

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B<sub>12</sub> infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserade och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub> under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

**Tabell 5. Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom**

| Effektparameter  | Randomiserade och behandlade patienter |                        | Patienter med komplett vitaminsubstitution |                        |
|--|--|------------------------|--|------------------------|
|  | Pemetrexed/<br>cisplatin<br>(n = 226)  | Cisplatin<br>(n = 222) | Pemetrexed/<br>cisplatin<br>(n = 168)      | Cisplatin<br>(n = 163) |
| Total överlevnad i månader (median)<br>(95 % KI)             | 12,1<br>(10,0-14,4)                    | 9,3<br>(7,8-10,7)      | 13,3<br>(11,4-14,9)                        | 10,0<br>(8,4-11,9)     |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,020                                  |                        | 0,051                                      |                        |
| Tid till tumörprogression i månader<br>(median)<br>(95 % KI) | 5,7<br>(4,9-6,5)                       | 3,9<br>(2,8-4,4)       | 6,1<br>(5,3-7,0)                           | 3,9<br>(2,8-4,5)       |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,001                                  |                        | 0,008                                      |                        |
| Tid till behandlingssvikt i månader<br>(95 % KI)             | 4,5<br>(3,9-4,9)                       | 2,7<br>(2,1-2,9)       | 4,7<br>(4,3-5,6)                           | 2,7<br>(2,2-3,1)       |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,001                                  |                        | 0,001                                      |                        |
| Total responsfrekvens <sup>b</sup><br>(95 % KI)              | 41,3 %<br>(34,8-48,1)                  | 16,7 %<br>(12,0-22,2)  | 45,5 %<br>(37,8-53,4)                      | 19,6 %<br>(13,8-26,6)  |
| Fishers exakta p-värde <sup>a</sup>                          | < 0,001                                |                        | < 0,001                                    |                        |

Förkortning: KI = Konfidensintervall

<sup>a</sup>p-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

<sup>b</sup>I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (n = 225) och patienter med komplett tillägg (n = 167)

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) i jämförelse med cisplatin-armen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades även. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i emetrexed/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 500 mg/m<sup>2</sup> har studerats på 64 kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

#### *Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi*

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat population n = 283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n = 288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed.

En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (n = 399, 9,3 mot 8,0 månader, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande)=0,78; 95 % KI=0,61-1,00, p = 0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (n = 172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR = 1,56; 95 % KI=1,08-2,26, p = 0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (n = 41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (n = 540).

**Tabell 6. Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT-population**

|   | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b> |
|---|-------------------|------------------|
| <b>Överlevnadstid (månader)</b>                   | (n = 283)         | (n = 288)        |
| • Median (m)                                      | 8,3               | 7,9              |
| • 95 % KI för median                              | (7,0-9,4)         | (6,3-9,2)        |
| • HR  | 0,99              |                  |
| • 95 % KI för HR                                  | (0,82-1,20)       |                  |
| • Non-inferiority p-värde (HR)                    | 0,226             |                  |
| <b>Progressionsfri överlevnadstid (månader)</b>   | (n = 283)         | (n = 288)        |
| • Median  | 2,9               | 2,9              |
| • HR (95 % KI)                                    | 0,97 (0,82-1,16)  |                  |
| <b>Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader)</b> | (n = 283)         | (n = 288)        |
| • Median  | 2,3               | 2,1              |
| • HR (95 % KI)                                    | 0,84 (0,71-0,997) |                  |
| <b>Respons (n: kvalificerad för respons)</b>      | (n = 264)         | (n = 274)        |
| • Responsfrekvens (%) (95 % KI)                   | 9,1 (5,9-13,2)    | 8,8 (5,7-12,8)   |
| • Stabil sjukdom (%)                              | 45,8              | 46,4             |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = riskförhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek

#### *Icke-småcellig lungcancer, initial behandling*

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 0,94; 95 % KI 0,84-1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrexed plus cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94-1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3-33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0-31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1 725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

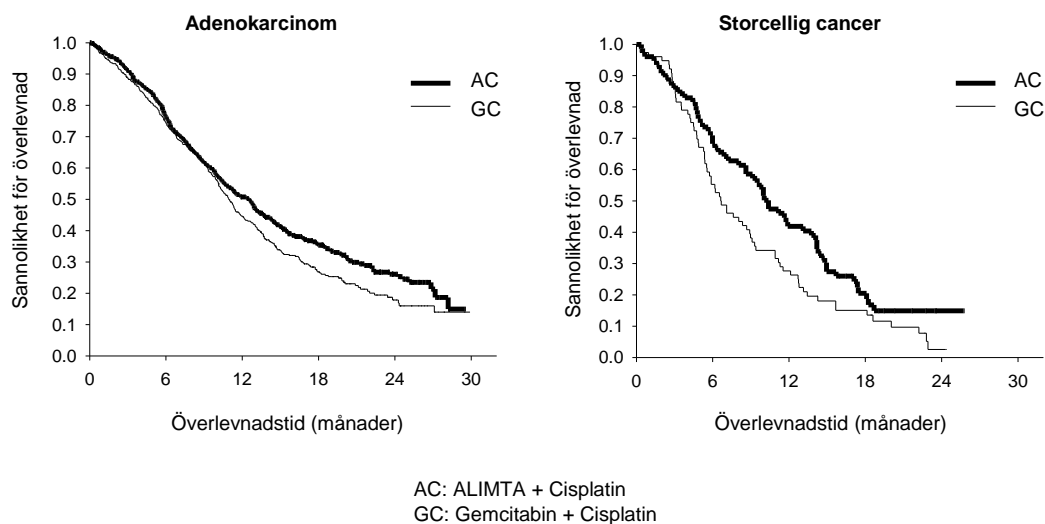
**Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp**

| ITT-population och histologisk undergrupp | Total överlevnadstid i månader |         |                        |         | Justerat riskförhållande (HR) (95 % KI) | p-värde (överlägsenhet) |
|---|--------------------------------|---------|------------------------|---------|---|-------------------------|
|   | Median (95 % KI)               |         | Median (95 % KI)       |         |   |                         |
|   | Pemetrexed + cisplatin         | n       | gemcitabin + cisplatin | n       |   |                         |
| ITT-population (n = 1725)                 | 10,3<br>(9,8 – 11,2)           | n = 862 | 10,3<br>(9,6 – 10,9)   | n=863   | 0,94a<br>(0,84 – 1,05)                  | 0,259                   |
| Adenokarcinom (n = 847)                   | 12,6<br>(10,7-13,6)            | n = 436 | 10,9<br>(10,2-11,9)    | n=411   | 0,84<br>(0,71-0,99)                     | 0,033                   |
| Storcellig cancer (n = 153)               | 10,4<br>(8,6 – 14,1)           | n = 76  | 6,7<br>(5,5-9,0)       | n = 77  | 0,67<br>(0,48-0,96)                     | 0,027                   |
| Annan (n = 252)                           | 8,6<br>(6,8-10,2)              | n = 106 | 9,2<br>(8,1-10,6)      | n = 146 | 1,08<br>(0,81-1,45)                     | 0,586                   |
| Skivepitelcancer (n = 473)                | 9,4<br>(8,4-10,2)              | n = 244 | 10,8<br>(9,5-12,1)     | n = 229 | 1,23<br>(1,00-1,51)                     | 0,050                   |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; n = total populationsstorlek

<sup>a</sup> Statistiskt signifikant för non-inferiority, med hela konfidensintervallet för HR långt under 1,17645 non-inferiority marginal ( $p < 0,001$ ).

## Kaplan Meier diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på säkerhetsprofilen för pemetrexed plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %,  $p < 0,001$ ) och trombocyttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Patienterna krävde även mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mot 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mot 6,1 %,  $p = 0,004$ ) och järnpreparat (4,3 % mot 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### *Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling*

#### JMEN

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) ( $n = 441$ ) med placebo plus BSC ( $n = 222$ ) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen ( $n = 581$ , oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande = 0,60, 95 % KI: 0,49-0,73,

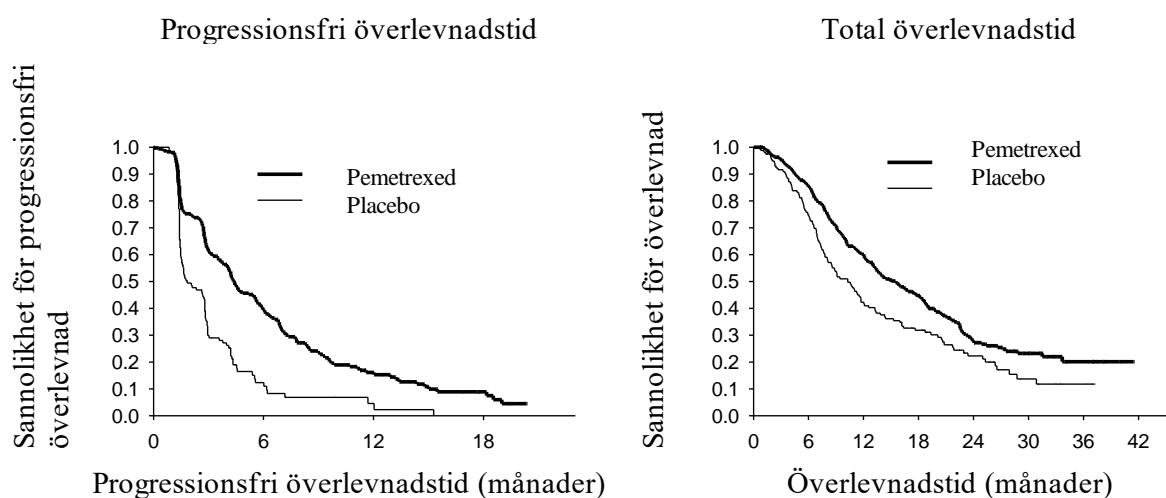
$p < 0,00001$ ). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av provarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen ( $n = 663$ ) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95,  $p=0,01192$ ).

I överensstämmelse med andra pemetrexed-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp ( $n = 430$ , oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37-0,60,  $p=0,00001$ ). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp ( $n=481$ ) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56-0,88,  $p=0,002$ ). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed-armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen för Pemetrexed Accord inom de histologiska undergrupperna.

### **JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:**



### **PARAMOUNT**

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC ( $n = 359$ ) med placebo plus BSC ( $n = 180$ ) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9% helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9% stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som

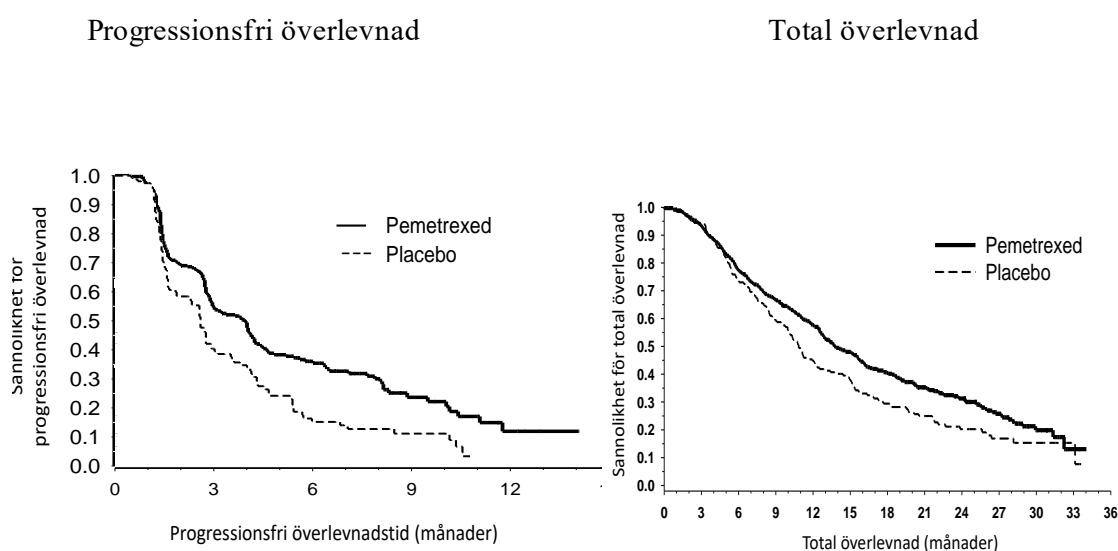


patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1%) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (riskförhållande=0,64, 95 % KI: 0,51-0,81, p = 0,0002). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. För randomiserade patienter, var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS, mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling, 6,9 månader i pemetrexed-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74).

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p=0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7% av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktions svar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)**



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m<sup>2</sup> under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m<sup>2</sup>. Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % av plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av

olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70-90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transporter 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas ej av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B<sub>12</sub> påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av pemetrexed till dräktiga möss resulterade i nedsatt fetal livsduglighet, minskad fostervikt, ofullständig förbening av vissa skelettdelar och kluven gom.

Administrering av pemetrexed till hanmöss resulterade i reproduktionstoxiska effekter som reducerat fertilitetstal och testikelatrofi. I en studie på beaglehund observerades efter intravenös bolusinjektion i 9 månader effekter på testiklarna (degeneration/nekros av sädesepitelet). Detta tyder på att pemetrexed kan försämra fertiliteten hos män. Fertiliteten hos honor har inte undersökts.

Pemetrexed var inte mutagent, varken i *in vitro* kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster eller i Ames test. Pemetrexed har visat sig vara klastogent i *in vivo* mikrokärntest på mus.

Studier för att bedöma den karcinogena potentialen av pemetrexed har inte utförts.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (E330)

L-metionin

Monotioglycerol

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Saltsyra, koncentrerad (E507) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

30 månader.

Spädd lösning

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 72 timmar vid 20 °C till 25 °C har visats för färdiga infusionslösningar av pemetrexed.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på

användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, om inte spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aspetiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av gjutet klart typ I-glas med bromobutylgummipropp med kungsblå snäppförsegling innehållande 4 ml koncentrat.

Injektionsflaska av gjutet klart typ I-glas med bromobutylgummipropp med lavendelfärgad snäppförsegling innehållande 20 ml koncentrat.

Injektionsflaska av gjutet klart typ I-glas med bromobutylgummipropp med orange snäppförsegling innehållande 34 ml koncentrat.

Injektionsflaska av gjutet klart typ I-glas med bromobutylgummipropp med röd snäppförsegling innehållande 40 ml koncentrat.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

1. Använd aseptisk teknik under spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Accord som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Den tagna volymen pemetrexedlösning ska spädas till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
4. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
5. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.
6. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering:

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatriumhemipentahydrat).

*Hjälpämne med känd effekt*

En injektionsflaska innehåller cirka 11 mg natrium.

Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska med pulver innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatriumhemipentahydrat).

*Hjälpämne med känd effekt*

En injektionsflaska innehåller cirka 54 mg natrium.

Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska med pulver innehåller 1 000 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatriumhemipentahydrat).

*Hjälpämne med känd effekt*

En injektionsflaska innehåller cirka 108 mg natrium.

Efter beredning (se avsnitt 6.6), innehåller en injektionsflaska pemetrexed 25 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Ett vitt till ljusgult eller gröngult, frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

*Malignt pleuramesoteliom*

Pemetrexed Accord används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.

*Icke-småcellig lungcancer*

Pemetrexed Accord används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Accord används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed Accord används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Administrering av Pemetrexed Accord får endast ske under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### *Pemetrexed Accord i kombination med cisplatin*

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Accord är 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna ska behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatininfusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatinets produktresumé).

#### *Pemetrexed Accord som monoterapi*

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade Pemetrexed Accord dosen 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

#### *Premedicinering*

För att minska incidensen och allvarlighetsgraden av hudreaktioner ska en kortikosteroid ges dagen före, samma dag och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten ska patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna ska inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra ska intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra ska sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna ska också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B<sub>12</sub> (1 000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B<sub>12</sub>-injektioner kan ges på samma dag som pemetrexed.

#### *Behandlingskontroll*

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande differential- och trombocyträkning, ska utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling ska blodkemiprova tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  och trombocyter  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ .

Kreatininclearance ska vara  $\geq 45$  ml/min.

Totalbilirubin ska vara  $\leq 1,5$  gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) ska vara  $\leq 3$  gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är  $\leq 5$  gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumöreläggning i levern.

#### *Dosanpassning*

Dosanpassningen ska vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen ska behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av Pemetrexed Accord och för kombinationsbehandling med cisplatin.

| <b>Tabell 1 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Hematologisk toxicitet</b>     |   |
|--|---|
| Lägsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter < 500/mm <sup>3</sup> och lägsta värde på trombocyter ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>            | 75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter                             | 75 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |
| Lägsta värde för trombocyter < 50 000/mm <sup>3</sup> med blödning <sup>a</sup> , oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter | 50 % av tidigare dos (både Pemetrexed Accord och cisplatin) |

<sup>a</sup> I överensstämmelse med definitionen på ≥CTC grad 2 med blödning enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet ≥ grad 3 (undantaget neurotoxicitet) ska Pemetrexed Accord inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen ska återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| <b>Tabell 2 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet<sup>a, b</sup></b> |   |   |
|--|---|---|
|  | <b>Pemetrexed Accord-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositet  | 75 % av tidigare dos                            | 75 % av tidigare dos                    |
| Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4  | 75 % av tidigare dos                            | 75 % av tidigare dos                    |
| Mukositet, grad 3 eller 4  | 50 % av tidigare dos                            | 100 % av tidigare dos                   |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Exklusive neurotoxicitet

Vid neurotoxicitet rekommenderas att dosen för Pemetrexed Accord och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras ska patienten avbryta behandlingen.

| <b>Tabell 3 – Dosanpassning för Pemetrexed Accord (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>CTC<sup>a</sup> grad</b>  | <b>Pemetrexed Accord-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0-1  | 100 % av tidigare dos                           | 100 % av tidigare dos                   |
| 2  | 100 % av tidigare dos                           | 50 % av tidigare dos                    |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

Behandling med Pemetrexed Accord ska avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen ska avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

## *Särskilda populationer*

### *Äldre*

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Pemetrexed Accord för en pediatrik population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

*Patienter med försämrad njurfunktion* (standard cockcroft and gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod)

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance  $\geq 45$  ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför ska dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med försämrad leverfunktion*

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t.ex. bilirubinvärde  $> 1,5$  gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde  $> 3,0$  gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller  $> 5,0$  gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

## Administreringssätt

Pemetrexed Accord är avsett för intravenös användning. Pemetrexed Accord bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Accord, se avsnitt 6.6.

För anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Accord före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna ska kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed ska inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  och antalet trombocyter återgår till  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ . Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila leukocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B<sub>12</sub> hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B<sub>12</sub> profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).



Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance < 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) ska undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5). Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen, från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed, i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienter bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

Effekten på pemetrexed av vätskeansamling som pleurautgjutning eller ascites är inte helt utredd. En fas 2-studie med pemetrexed på 31 patienter med solida tumörer och stabil vätskeansamling visade ingen skillnad i normaliserade plasmakoncentrationer för pemetrexeddosen eller clearance jämfört med patienter utan vätskeansamlingar. Dränering av vätskeansamling bör övervägas före pemetrexedbehandlingen, men är inte nödvändig.

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför ska patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

Fall av strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter pemetrexedbehandlingen. Dessa patienter bör ges särskild uppmärksamhet och användning av andra strålnings sensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

Fall av strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall) har rapporterats hos patienter som fått strålbehandling flera veckor eller år tillbaka.

## Hjälpämnen

### Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller cirka 54 mg natrium per dos, motsvarande 2,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för en vuxen).

### Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller cirka 108 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för en vuxen).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska substanser (t.ex. aminoglykosider, loopdiuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer ska användas med försiktighet. Om nödvändigt ska kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t.ex. probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel ska ske med försiktighet. Om nödvändigt ska kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen  $> 1600$  mg per dag) och acetylsalicylsyra ( $\geq 1,3$  g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför ska försiktighet iakttas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) ska samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t.ex. ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAIDs med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, ska samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro*-studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

### Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR (International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinal sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor /födelsekontroll hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed. Köns mogna män råds att använda effektiv preventiva åtgärder och avråds från att skaffa barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

##### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övervägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

##### Amning

Det är okänt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

##### Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pemetrexed Accord har ingen påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna ska därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositet och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

##### Lista över biverkningar i tabellformat

Tabell 4 listar biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed när det använts antingen som monoterapi, eller i kombination med cisplatin från pivotala registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN och PARAMOUNT), och ifrån klinisk användning.

Biverkningar listas grupperat efter MedDRA organsystem. Följande frekvensangivelser används:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

**Tabell 4. Frekvens av samtliga biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed från pivotala registreringsstudier JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed och cisplatin jämfört med Gemzar och cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin), JMEN och PARAMOUNT (pemetrexed plus bästa understödande vård (BSC) jämfört med placebo plus bästa understödande vård), och ifrån klinisk användning.**

| Organklassificering (MedDRA)       | Mycket vanliga                                     | Vanliga  | Mindre vanliga  | Sällsynta                       | Mycket sällsynta | Har rapporterats |
|------------------------------------|--|--|---|---------------------------------|------------------|------------------|
| Infektioner och infestationer      | Infektion <sup>a</sup><br>Faryngit                 | Sepsis <sup>b</sup>  |   |                                 | Dermo-hypodermis |                  |
| Blodet och lymfsystemet            | Neutropeni<br>Leukopeni<br>Minskning av hemoglobin | Febril neutropeni<br>Minskning av antalet trombocyter  | Pancytopeni   | Immun-medierad hemolytisk anemi |                  |                  |
| Immunsystemet                      |  | Hypersensitivitet  |   | Anafylaktisk chock              |                  |                  |
| Metabolism och nutrition           |  | Dehydrering  |   |                                 |                  |                  |
| Centrala och perifera nervsystemet |  | Smakförändringar<br>Perifer motor neuropati<br>Perifer sensorisk neuropati<br>Yrsel                          | Cerebrovaskulär händelse<br>Ischemisk stroke<br>Intrakranial blödning |                                 |                  |                  |
| Ögon                               |  | Konjunktivit<br>Torra ögon<br>Ökat tårflöde<br>Keratokonjunktivit sicca<br>Ögonlocksödem<br>Corneal dystrofi |   |                                 |                  |                  |
| Hjärtat                            |  | Hjärtsvikt<br>Arytmi   | Angina<br>Hjärtinfarkt  |                                 |                  |                  |

|   |   |  |  |         |   |  |
|---|---|--|--|---------|---|--|
|   |   |  | Kranskärslsjukdom<br>Supraventrikulär arytmi   |         |   |  |
| Blodkärl                                |   |  | Perifer ischemi <sup>c</sup>   |         |   |  |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |   |  | Lungemboli<br>Interstitial lunginflammation <sup>bd</sup>  |         |   |  |
| Magtarmkanalen                          | Stomatit<br>Anorexi<br>Kräkningar<br>Diarré<br>Illamående | Dyspepsi<br>Förstoppning<br>Buksmärta                                      | Rektal blödning<br>Gastrointestinal blödning<br>Intestinal perforation<br>Esofagit<br>Kolit <sup>e</sup> |         |   |  |
| Lever                                   |   | Ökning av alanin aminotransferas och aspartat aminotransferas              |  | Hepatit |   |  |
| Hud och subkutan vävnad                 | Hudutslag<br>Fjällande hud                                | Hyperpigmentering<br>Pruritus<br>Erytem multiforme<br>Alopeci<br>Urtikaria |  | Erytem  | Stevens-Johnson syndrom <sup>b</sup><br>Toxisk epidermal nekrolys <sup>b</sup><br>Pemphigus<br>Bullös dermatit<br>Epidermolysis bullosa acquisita<br>Erytematöst ödem <sup>f</sup><br>Pseudocellulitis<br>Dermatit<br>Eksem |  |

|  |  |   |   |  |         |   |
|--|--|---|---|--|---------|---|
|  |  |   |   |  | Prurigo |   |
| Njurar och urinvägar   | Minskat kreatinin clearance<br>Kreatinin förhöjning <sup>e</sup> | Njursvikt<br>Minskad glomerular filtration                    |   |  |         | Nefrogen diabetes insipidus<br>Renal tubulär nekros |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering sstället | Trötthet   | Feber<br>Smärta<br>Ödem<br>Bröstsmärtor<br>Inflammerad mukosa |   |  |         |   |
| Undersökningar   |  | Förhöjd gammaglutamyltransferas (Gamma-GT / GGT)              |   |  |         |   |
| Kirurgiska och medicinska åtgärder                             |  |   | Strålnings-esofagit<br><br>Strålnings-pneumonit | Lokala reaktioner i strålningsområdet (recall-fenomen) |         |   |

<sup>a</sup> med eller utan neutropeni

<sup>b</sup> i vissa fall fatal

<sup>c</sup> som i vissa fall lett till nekros i extremiteter

<sup>d</sup> med andningsinsufficiens

<sup>e</sup> endast setts i kombination med cisplatin

<sup>f</sup> primärt i nedre kroppsdelar

#### Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukositis, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukositis förekomma. I händelse av misstänkt överdos ska patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cellgifter, folsyraanaloger, ATC-kod L01BA04

Pemetrexed är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

*In vitro* studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo* biosyntes av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet folylglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

### Klinisk effekt

#### *Mesoteliom*

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken pemetrexed plus cisplatin jämfördes med cisplatin, på kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom, har visat att patienter som behandlats med pemetrexed och cisplatin hade en kliniskt betydelsefull överlevnadsfördel på 2,8 månader (median) jämfört med patienter som fick enbart cisplatin.

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B<sub>12</sub> infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserade och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och vitamin B<sub>12</sub> under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

**Tabell 5. Effekt av pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom**

| Effektparameter  | Randomiserade och behandlade patienter |                        | Patienter med komplett vitaminsubstitution |                        |
|--|--|------------------------|--|------------------------|
|  | Pemetrexed/<br>cisplatin<br>(n = 226)  | Cisplatin<br>(n = 222) | Pemetrexed/<br>cisplatin<br>(n = 168)      | Cisplatin<br>(n = 163) |
| Total överlevnad i månader (median)<br>(95 % KI)             | 12,1<br>(10,0-14,4)                    | 9,3<br>(7,8-10,7)      | 13,3<br>(11,4-14,9)                        | 10,0<br>(8,4-11,9)     |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,020                                  |                        | 0,051                                      |                        |
| Tid till tumörprogression i månader<br>(median)<br>(95 % KI) | 5,7<br>(4,9-6,5)                       | 3,9<br>(2,8-4,4)       | 6,1<br>(5,3-7,0)                           | 3,9<br>(2,8-4,5)       |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,001                                  |                        | 0,008                                      |                        |
| Tid till behandlingssvikt i månader<br>(95 % KI)             | 4,5<br>(3,9-4,9)                       | 2,7<br>(2,1-2,9)       | 4,7<br>(4,3-5,6)                           | 2,7<br>(2,2-3,1)       |
| Log Rank p-värde <sup>a</sup>                                | 0,001                                  |                        | 0,001                                      |                        |
| Total responsfrekvens <sup>b</sup><br>(95 % KI)              | 41,3 %<br>(34,8-48,1)                  | 16,7 %<br>(12,0-22,2)  | 45,5 %<br>(37,8-53,4)                      | 19,6 %<br>(13,8-26,6)  |
| Fishers exakta p-värde <sup>a</sup>                          | < 0,001                                |                        | < 0,001                                    |                        |

Förkortning: KI = Konfidensintervall

<sup>a</sup>p-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

<sup>b</sup>I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (n = 225) och patienter med komplett tillägg (n = 167)

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) i jämförelse med cisplatin-armen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades även. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i emetrexed/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 500 mg/m<sup>2</sup> har studerats på 64 kemoterapi-naiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

#### *Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi*

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat population n = 283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n = 288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed.

En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (n = 399, 9,3 mot 8,0 månader, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande)=0,78; 95 % KI=0,61-1,00, p = 0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (n = 172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR = 1,56; 95 % KI=1,08-2,26, p = 0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (n = 41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (n = 540).



**Tabell 6. Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT-population**

|   | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b>  |
|---|-------------------|-------------------|
| <b>Överlevnadstid (månader)</b>                   | (n = 283)         | (n = 288)         |
| • Median (m)                                      | 8,3               | 7,9               |
| • 95 % KI för median                              | (7,0-9,4)         | (6,3-9,2)         |
| • HR  |                   | 0,99              |
| • 95 % KI för HR                                  |                   | (0,82-1,20)       |
| • Non-inferiority p-värde (HR)                    |                   | 0,226             |
| <b>Progressionsfri överlevnadstid (månader)</b>   | (n = 283)         | (n = 288)         |
| • Median  | 2,9               | 2,9               |
| • HR (95 % KI)                                    |                   | 0,97 (0,82-1,16)  |
| <b>Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader)</b> | (n = 283)         | (n = 288)         |
| • Median  | 2,3               | 2,1               |
| • HR (95 % KI)                                    |                   | 0,84 (0,71-0,997) |
| <b>Respons (n: kvalificerad för respons)</b>      | (n = 264)         | (n = 274)         |
| • Responsfrekvens (%) (95 % KI)                   | 9,1 (5,9-13,2)    | 8,8 (5,7-12,8)    |
| • Stabil sjukdom (%)                              | 45,8              | 46,4              |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = riskförhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek

#### Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n = 862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 0,94; 95 % KI 0,84-1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrexed plus cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94-1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3-33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0-31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1 725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

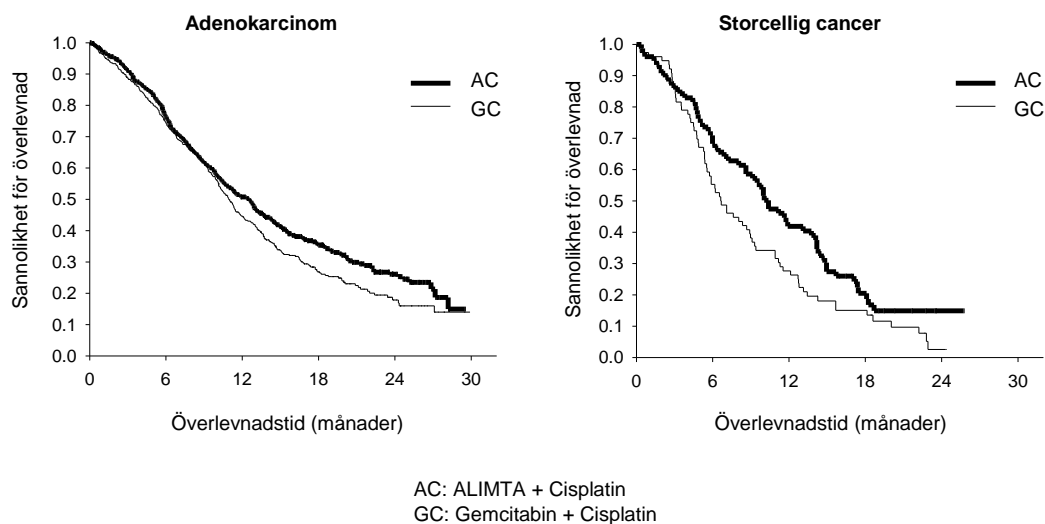
**Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp**

| ITT-population och histologisk undergrupp | Total överlevnadstid i månader<br>Median<br>(95 % KI) |         |                        |         | Justerat risk-förhållande (HR)<br>(95 % KI) | p-värde<br>(överlägsenhet) |
|---|---|---------|------------------------|---------|---|----------------------------|
|   | Pemetrexed + cisplatin                                |         | gemcitabin + cisplatin |         |   |                            |
| ITT-population<br>(n = 1725)              | 10,3<br>(9,8 – 11,2)                                  | n = 862 | 10,3<br>(9,6 – 10,9)   | n=863   | 0,94a<br>(0,84 – 1,05)                      | 0,259                      |
| Adenokarcinom<br>(n = 847)                | 12,6<br>(10,7-13,6)                                   | n = 436 | 10,9<br>(10,2-11,9)    | n=411   | 0,84<br>(0,71-0,99)                         | 0,033                      |
| Storcellig cancer<br>(n = 153)            | 10,4<br>(8,6 – 14,1)                                  | n = 76  | 6,7<br>(5,5-9,0)       | n = 77  | 0,67<br>(0,48-0,96)                         | 0,027                      |
| Annan<br>(n = 252)                        | 8,6<br>(6,8-10,2)                                     | n = 106 | 9,2<br>(8,1-10,6)      | n = 146 | 1,08<br>(0,81-1,45)                         | 0,586                      |
| Skivepitelcellscancer<br>(n = 473)        | 9,4<br>(8,4-10,2)                                     | n = 244 | 10,8<br>(9,5-12,1)     | n = 229 | 1,23<br>(1,00-1,51)                         | 0,050                      |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; n = total populationsstorlek

<sup>a</sup> Statistiskt signifikant för non-inferiority, med hela konfidensintervallet för HR långt under 1,17645 non-inferiority marginal ( $p < 0,001$ ).

## Kaplan Meier diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på säkerhetsprofilen för pemetrexed plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med pemetrexed och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %,  $p < 0,001$ ), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %,  $p < 0,001$ ) och trombocyttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Patienterna krävde även mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mot 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mot 6,1 %,  $p = 0,004$ ) och järnpreparat (4,3 % mot 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### *Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling*

#### *JMEN*

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) ( $n = 441$ ) med placebo plus BSC ( $n = 222$ ) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen ( $n = 581$ , oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande = 0,60, 95 % KI: 0,49-0,73,

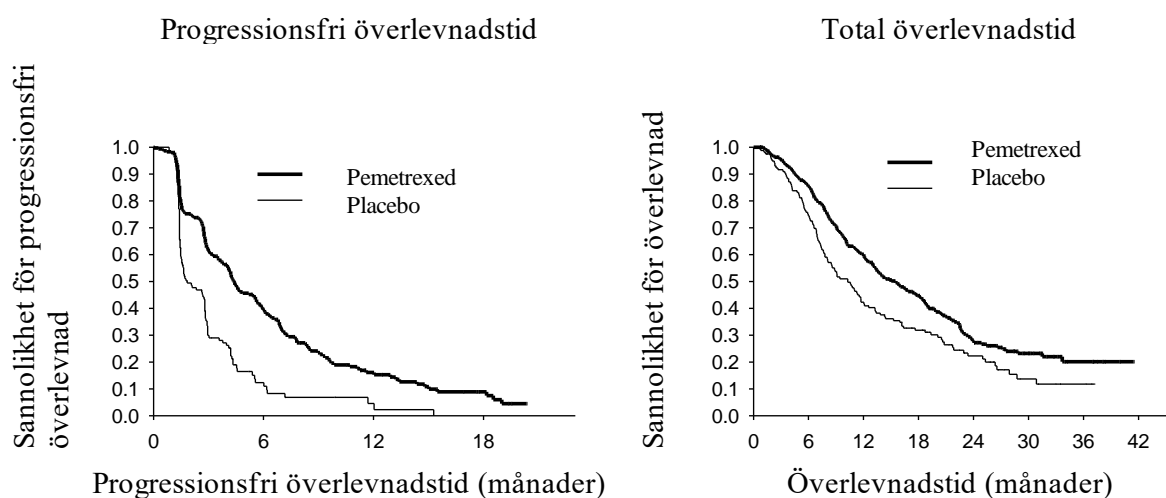
$p < 0,00001$ ). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av provarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen ( $n = 663$ ) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95,  $p=0,01192$ ).

I överensstämmelse med andra pemetrexed-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp ( $n = 430$ , oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37-0,60,  $p=0,00001$ ). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp ( $n=481$ ) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56-0,88,  $p=0,002$ ). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed-armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen för Pemetrexed Accord inom de histologiska undergrupperna.

**JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:**



**PARAMOUNT**

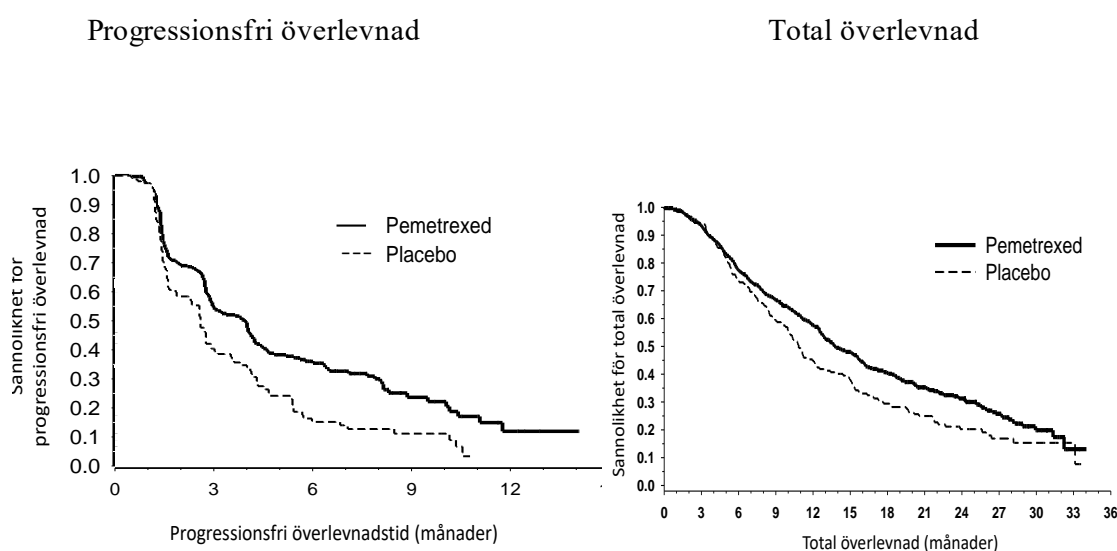
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC ( $n = 359$ ) med placebo plus BSC ( $n = 180$ ) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9% helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9% stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som

patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1%) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n = 472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (riskförhållande=0,64, 95 % KI: 0,51-0,81, p = 0,0002). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. För randomiserade patienter, var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS, mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling, 6,9 månader i pemetrexed-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74).

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96, p=0,0195). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7 % av patienterna i pemetrexed-armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7% av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktions svar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95 % KI = 0,64-0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3 % för pemetrexed och 71,7 % för placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)**



Säkerhetsprofilen för pemetrexed underhållsbehandling för de två studierna JMEN och PARAMOUNT var lika.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m<sup>2</sup> under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m<sup>2</sup>. Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % av plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av

olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70-90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transporter 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas ej av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B<sub>12</sub> påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av pemetrexed till dräktiga möss resulterade i nedsatt fetal livsduglighet, minskad fostervikt, ofullständig förbening av vissa skelettdelar och kluven gom.

Administrering av pemetrexed till hanmöss resulterade i reproduktionstoxiska effekter som reducerat fertilitetstal och testikelatrofi. I en studie på beaglehund observerades efter intravenös bolusinjektion i 9 månader effekter på testiklarna (degeneration/nekros av sädesepitelet). Detta tyder på att pemetrexed kan försämra fertiliteten hos män. Fertiliteten hos honor har inte undersökts.

Pemetrexed var inte mutagen, varken i *in vitro* kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster eller i Ames test. Pemetrexed har visat sig vara klastogent i *in vivo* mikrokärntest på mus.

Studier för att bedöma den karcinogena potentialen av pemetrexed har inte utförts.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)  
Saltsyra (E507) (för pH-justering)  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Berett koncentrat och färdiga infusionslösningar

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar vid 25 °C har visats för berett koncentrat och färdiga infusionslösningar av pemetrexed.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, om inte beredning/spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aspetiska förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas med en grå bromobutylgummipropp med lavendelfärgad snäppförsegling innehållande 100 mg pemetrexed.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas med en grå bromobutylgummipropp med kungsblå snäppförsegling innehållande 500 mg pemetrexed.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas med grå bromobutylgummipropp med kungsblå snäppförsegling innehållande 1 000 mg pemetrexed.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under beredning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Accord som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Bered pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) i 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Bered pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) i 20 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Bered pulvret i varje injektionsflaska (1 000 mg) i 40 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Det beredda koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**

4. Den tagna volymen berett pemetrexedkoncentrat ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/001  
EU/1/15/1071/002  
EU/1/15/1071/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 januari 2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 oktober 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

\*Frisläppande av tillverkningsatts på denna plats gäller endast Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg och 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 25 mg pemetrexed.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyra, L-metionin, monotioglycerol, natriumhydroxid, koncentrerad saltsyra, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

1 injektionsflaska  
100 mg/4 ml  
500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1 000 mg/40 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilt koncentrat  
pemetrexed  
i.v. användning efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

100 mg/4 ml

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Accord 25 mg/ml sterilt koncentrat  
pemetrexed

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 25 mg pemetrexed.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyra, L-metionin, monotioglycerol, natriumhydroxid, koncentrerad saltsyra, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1 000 mg/40 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR



Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**19. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**20. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).  
Efter beredning (se bipacksedeln) innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol, saltsyra, natriumhydroxid (se bipacksedeln för ytterligare information).

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter beredning och spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

CYTOTOXISKT.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed  
i.v. användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

100 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).  
Efter beredning (se bipacksedeln) innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol, saltsyra, natriumhydroxid (se bipacksedeln för ytterligare information).

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter beredning och spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

CYTOTOXISKT.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt innehåll kasseras enligt föreskrifter.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter beredning och spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

CYTOTOXISKT.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).  
Efter beredning (se bipacksedeln) innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, saltsyra, natriumhydroxid (se bipacksedeln för ytterligare information).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
För intravenös användning efter beredning och spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter beredning och spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

CYTOTOXISKT.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1071/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**

pemetrexed

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du använder detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pemetrexed Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Accord
3. Hur du använder Pemetrexed Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pemetrexed Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pemetrexed Accord är och vad det används för**

Pemetrexed Accord är ett läkemedel som används för behandling av cancer.

Pemetrexed Accord ges tillsammans med cisplatin, ett annat läkemedel mot cancer, för behandling av malignt pleuramesoteliom, en form av lungcancer, till patienter som inte tidigare har fått läkemedelsbehandling mot cancer.

Pemetrexed Accord används även tillsammans med cisplatin vid den inledande behandlingen av långt framskriden lungcancer.

Pemetrexed Accord kan ordinerats till dig om du har långt framskriden lungcancer och din sjukdom har svarat på behandling eller om den är i stort sett oförändrad efter inledande läkemedelsbehandling.

Dessutom används Pemetrexed Accord till behandling av långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit, efter det att annan tidigare läkemedelsbehandling har använts.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Accord**

**Använd inte Pemetrexed Accord**

- om du är allergisk mot pemetrexed eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du ska avbryta amningen under behandling med Pemetrexed Accord.
- om du nyligen vaccinerats eller just tänker vaccinera dig mot gula febern.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Pemetrexed Accord.

Tala med din läkare eller apotekspersonal, om du har eller har haft problem med njurarna, eftersom du kanske inte kan få Pemetrexed Accord.

Före varje infusion kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen hos njurar och lever är tillräcklig och för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att erhålla Pemetrexed Accord. Din läkare kan välja att förändra dosen eller skjuta upp din behandling beroende på ditt allmäntillstånd och om blodvärdena är alltför låga. Om du också får cisplatin kommer din läkare att försäkra sig om att du har fått tillräckligt mycket vätska och att du får lämplig behandling före och efter cisplatinbehandlingen för att förhindra kräkning.

Om du har fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras ska du tala om det för din läkare, eftersom strålbehandling och Pemetrexed Accord kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen vaccinerats bör du tala om det för din läkare, eftersom Pemetrexed Accord i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke önskvärda reaktioner.

Berätta för din läkare om du har, eller tidigare haft, hjärtsjukdom.

Om du har vätskeansamling kring lungan kan läkaren bestämma att ta bort vätskan före behandling med Pemetrexed Accord.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar då det inte finns någon erfarenhet av läkemedlet hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Pemetrexed Accord**

Tala om för din läkare om du tar något läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som t.ex. så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningsstid. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Pemetrexed Accord och/eller njurfunktionsstatus måste din läkare ge dig råd angående vilka läkemedel du kan ta och när du kan ta dem. Om du är osäker, fråga din läkare eller farmaceut om något av dina läkemedel är ett NSAID.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet**

Om du är gravid, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Behandling med Pemetrexed Accord ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuell risk som föreligger då Pemetrexed Accord ges under graviditet. Kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Pemetrexed Accord och 6 månader efter sista dos.

### **Amning**

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Pemetrexed Accord.

### **Fertilitet**

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 3 månader efter Pemetrexed Accord-behandling och bör därför använda en effektiv preventivmetod under Pemetrexed Accord-behandling och upp till 3 månader efter att behandlingen har avslutats. Om du under behandlingen eller de följande 3 månaderna efter behandlingen planerar att skaffa barn ska du rådfråga din läkare eller farmaceut. Pemetrexed Accord kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om råd angående konservering av sperma före behandlingens början.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Behandling med Pemetrexed Accord kan göra att du känner dig trött. Var försiktig då du kör bil eller använder maskiner.

### **Pemetrexed Accord innehåller natrium**

Den maximala rekommenderade dagliga dosen av detta läkemedel innehåller 304 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 15,2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Rådgör med apotekspersonal eller läkare om ditt behov av Pemetrexed Accord dagligen under en längre period, särskilt om du har ordinerats en saltfattig kost.

### **3. Hur du använder Pemetrexed Accord**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos Pemetrexed Accord är 500 mg per kvadratmeter kroppsytan. Din längd och vikt används för att räkna ut kroppsytan. Din läkare använder måttet på kroppsytan för att beräkna rätt dos för dig. Denna dos kan justeras eller behandlingen kan uppskjutas beroende på blodvärden och ditt allmäntillstånd.

Pemetrexed Accord ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 10 minuter.

Då Pemetrexed Accord ges i kombination med cisplatin:

Läkaren eller sjukhusfarmaceuten kommer att ha beräknat den dos som krävs med hjälp av din längd och vikt. Cisplatin ges också som infusion i en ven och det ges cirka 30 minuter efter Pemetrexed Accord-infusionens slut. Infusionen av cisplatin pågår under cirka 2 timmar.

Vanligtvis får du infusionen en gång var tredje vecka.

Andra läkemedel:

Kortikosteroider: Din läkare kommer att förskriva steroidtablett (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tablett ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Pemetrexed Accord. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad på de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillägg: Din läkare kommer att förskriva en beredning av folsyra (vitamin) att tas genom munnen eller en multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Pemetrexed Accord. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av Pemetrexed Accord. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Pemetrexed Accord-dosen. Du kommer också att få en vitamin B<sub>12</sub>-injektion (1 000 mikrogram) veckan före Pemetrexed Accord-infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingsskurer med Pemetrexed Accord). Vitamin B<sub>12</sub> och folsyra ges för att reducera de eventuella skadliga effekterna av behandlingen mot cancer.

Om du har frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska omedelbart kontakta din läkare om du observerar någon av följande biverkningar:

- Feber eller infektion (vanligt respektive mycket vanligt): om du har en temperatur på 38° C eller mer, svettningar eller andra tecken på en infektion (eftersom du kanske kan ha lägre antal vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt). Infektionen (blodförgiftning) kan vara allvarlig och leda till döden.
- Om du börjar känna bröstsmärta (vanlig) eller har snabb hjärtfrekvens (mindre vanlig).



- Om du känner smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen (mycket vanlig).
- Allergisk reaktion: om du får hudutslag (mycket vanlig)/brännande eller stickande känsla (vanlig) eller feber (vanlig). Hudreaktioner kan vara allvarliga och leda till döden (sällsynt). Kontakta din läkare om du får mycket hudutslag, klåda eller blåsor (Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys).
- Om du blir trött, känner dig svag, lätt blir andfådd eller om du ser blek ut (eftersom du kan ha mindre hemoglobin än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Om det blöder från tandköttet, näsan eller munnen eller du får någon blödning som inte vill avstanna, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha färre trombocyter än normalt, vilket är vanligt).
- Om du får plötslig andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar (mindre vanligt)(kan tyda på en propp i lungans blodkärl).

Övriga biverkningar av Pemetrexed Accord som kan uppkomma:

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)*

Infektion

Halsont

Lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)

Lågt antal vita blodkroppar

Lågt hemoglobinvärde (blodbrist)

Smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen

Aptitnedsättning

Kräkningar

Diarré

Illamående

Hudutslag

Flagnande hud

Onormala blodvärden som visar reducerad njurfunktion

Utmattning (trötthet)

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

Blodinfektion

Feber med lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)

Minskat antal blodplättar

Allergisk reaktion

Uttorkning

Smakförändringar

Muskelsvaghet till följd av skada på motornerver i framförallt armar och ben

Förlust av känsla, brännande smärta och ostadig gång till följd av skador på sensoriska nerver

Yrsel

Inflammation eller svullnad i bindehinnan (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan

Torra ögon

Tårfyllda ögon

Uttorkad bindehinna (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan och cornea (det klara lagret som skyddar iris och pupill)

Svullna ögonlock

Ögonproblem, såsom, torrhet, tårande, irritation, och/eller smärta.

Hjärtsvikt (tillstånd som påverkar pumpkraften i dina hjärtmuskler)

Oregelbunden hjärtrytm

Matsmältningsbesvär

Förstoppning

Smärta i buken

Lever: ökning av de ämnen i blodet som produceras av levern

Ökad hudpigmentering

Klåda

Utslag på kroppen där med röda märken

Håravfall  
Nässelfeber  
Njursvikt  
Minskad njurfunktion  
Feber  
Smärta  
Överskott av vätska i kroppsvävnad, vilket orsakar svullnad  
Bröstsmärta  
Inflammation och sårbildning i slemhinnorna som kantar matsmältningskanalen

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)*

Minskning av antalet röda och vita blodkroppar och blodplättar  
Stroke  
Typ av stroke när en artär till hjärnan blockeras  
Blödning inuti skallen  
Angina (Bröstsmärta orsakad av minskat blodflöde till hjärtat)  
Hjärtinfarkt  
Förträngning eller blockering av kranskärnen  
Förhöjd hjärtrytm  
Minskad blodfördelning till lemmarna  
Blodproppar i lungans blodkärl (lungemboli)  
Inflammation och ärrbildning i lungans foder med andningsproblem  
Passage av ljust rött blod från anus  
Blödning i mag-tarmkanalen  
Brusten tarm  
Inflammation i matstrupens slemhinna (esofagus)  
Kolit (inflammation i tjocktarmens vägg, som kan åtföljas av blödning från tarmarna eller rektum (ses endast i kombination med cisplatin)  
Inflammation, ödem, erytem och erosion av slemhinnans yta i matstrupen orsakad av strålbehandling  
Inflammation i lungan orsakad av strålbehandling

*Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)*

Förstörelse av röda blodkroppar  
Anafylaktisk chock (allvarlig allergisk reaktion)  
Inflammatoriska tillstånd i levern  
Rödhet i huden  
Hudutslag som kan inträffa på hud som tidigare har utsatts för strålbehandling.

*Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)*

Infektioner av hud och mjukdels vävnader  
Stevens- Johnsons syndrom (en typ av allvarlig reaktion på hud och slemhinnor som kan vara livshotande)  
Toxisk epidermal nekrolys (en typ av allvarlig hudreaktion som kan vara livshotande)  
Autoimmun tillstånd som resulterar i hudutslag och blåsor på ben, armar och buk  
Inflammation i huden som kännetecknas av närvaron av bullösa tillstånd med vätskefyllda blåsbildning)  
Skör hud, blåsor och erosioner samt ärrbildning i huden  
Rodnad, smärta och svullnad huvudsakligen i underben  
Inflammation i huden och fettet under huden (pseudocellulit)  
Inflammation i huden (dermatit)  
Hud som blir inflammerad, kliande, röd, sprucken och grov  
Intensivt kliande fläckar

*Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)*

En form av diabetes som primärt grundar sig i njurens patologi  
Störning i njurarna som involverar tubulära epitelceller (vilka bildar njurtubuli) död.

Du kan få vissa av dessa symtom och/eller åkommor. Om du börja känna av någon av dessa biverkningar ska du kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du känner oro över någon biverkning bör du tala med din läkare.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Pemetrexed Accord ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP/Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Infusionslösningar: Läkemedlet ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 72 timmar i rumstemperatur har visats för infusionslösningen av pemetrexed, om beredning skett enligt anvisningarna.

Använd inte detta läkemedel vid synliga tecken på försämring.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är pemetrexed. En ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 25 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 100 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 500 mg pemetrexed.

En injektionsflaska med 34 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 850 mg.

En injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller pemetrexednatriumhemipentahydrat motsvarande 1 000 mg.

Övriga innehållsämnen är citronsyra, L-metionin, monotioglycerol, natriumhydroxid, koncentrerad saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Pemetrexed Accord innehåller natrium”).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Pemetrexed Accord är ett koncentrat till infusionsvätska förpackat i en injektionsflaska av glas. Det är en klar, färglös till ljusgul lösning.

I förpackningen finns en injektionsflaska innehållande antingen 4 ml, 20 ml, 34 ml eller 40 ml koncentrat.

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039 Barcelona  
Spanien

**Tillverkare:**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

**LABORATORI FUNDACIÓ DAU**

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Denna bipacksedel godkändes ändrades { MM/ÅÅÅÅ }**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

<-----

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:****Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

1. Använd aseptisk teknik under spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Accord som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Den tagna volymen pemetrexedlösning ska spädas till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
4. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.
5. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.

6. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

#### Förvaring

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 72 timmar vid 20 °C till 25 °C har visats för färdiga infusionslösningar av pemetrexed.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, om inte spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aspetiska förhållanden.

#### Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Pemetrexed Accord 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
**Pemetrexed Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
**Pemetrexed Accord 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

pemetrexed

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du använder detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pemetrexed Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Accord
3. Hur du använder Pemetrexed Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pemetrexed Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## **1. Vad Pemetrexed Accord är och vad det används för**

Pemetrexed Accord är ett läkemedel som används för behandling av cancer.

Pemetrexed Accord ges tillsammans med cisplatin, ett annat läkemedel mot cancer, för behandling av malignt pleuramesoteliom, en form av lungsjukdom, till patienter som inte tidigare har fått läkemedelsbehandling mot cancer.

Pemetrexed Accord används även tillsammans med cisplatin vid den inledande behandlingen av långt framskriden lungcancer.

Pemetrexed Accord kan ordinerats till dig om du har långt framskriden lungcancer och din sjukdom har svarat på behandling eller om den är i stort sett oförändrad efter inledande läkemedelsbehandling.

Dessutom används Pemetrexed Accord till behandling av långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit, efter det att annan tidigare läkemedelsbehandling har använts.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed Accord**

**Använd inte Pemetrexed Accord**

- om du är allergisk mot pemetrexed eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du ska avbryta amningen under behandling med Pemetrexed Accord.
- om du nyligen vaccinerats eller just tänker vaccinera dig mot gula febern.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Pemetrexed Accord.

Tala med din läkare eller apotekspersonal, om du har eller har haft problem med njurarna, eftersom du kanske inte kan få Pemetrexed Accord.

Före varje infusion kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen hos njurar och lever är tillräcklig och för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att erhålla Pemetrexed Accord. Din läkare kan välja att förändra dosen eller skjuta upp din behandling beroende på ditt allmäntillstånd och om blodvärdena är alltför låga. Om du också får cisplatin kommer din läkare att försäkra sig om att du har fått tillräckligt mycket vätska och att du får lämplig behandling före och efter cisplatinbehandlingen för att förhindra kräkning.

Om du har fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras ska du tala om det för din läkare, eftersom strålbehandling och Pemetrexed Accord kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen vaccinerats bör du tala om det för din läkare, eftersom Pemetrexed Accord i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke önskvärda reaktioner.

Berätta för din läkare om du har, eller tidigare haft, hjärtsjukdom.

Om du har vätskeansamling kring lungan kan läkaren bestämma att ta bort vätskan före behandling med Pemetrexed Accord.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar då det inte finns någon erfarenhet av läkemedlet hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Pemetrexed Accord**

Tala om för din läkare om du tar något läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som t.ex. så kallade icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningsstid. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Pemetrexed Accord och/eller njurfunktionsstatus måste din läkare ge dig råd angående vilka läkemedel du kan ta och när du kan ta dem. Om du är osäker, fråga din läkare eller farmaceut om något av dina läkemedel är ett NSAID.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet**

Om du är gravid, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Behandling med Pemetrexed Accord ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuell risk som föreligger då Pemetrexed Accord ges under graviditet. Kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Pemetrexed Accord och 6 månader efter sista dos.

### **Amning**

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Pemetrexed Accord.

### **Fertilitet**

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 3 månader efter Pemetrexed Accord-behandling och bör därför använda en effektiv preventivmetod under Pemetrexed Accord-behandling och upp till 3 månader efter att behandlingen har avslutats. Om du under behandlingen eller de följande 3 månaderna efter behandlingen planerar att skaffa barn ska du rådfråga din läkare eller farmaceut. Pemetrexed Accord kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om råd angående konservering av sperma före behandlingens början.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Behandling med Pemetrexed Accord kan göra att du känner dig trött. Var försiktig då du kör bil eller använder maskiner.

### **Pemetrexed Accord innehåller natrium**

Pemetrexed Accord 100 mg innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pemetrexed Accord 500 mg innehåller cirka 54 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 2,7 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Pemetrexed Accord 1 000 mg innehåller cirka 108 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 5,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

### **3. Hur du använder Pemetrexed Accord**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos Pemetrexed Accord är 500 mg per kvadratmeter kroppsytan. Din längd och vikt används för att räkna ut kroppsytan. Din läkare använder måttet på kroppsytan för att beräkna rätt dos för dig. Denna dos kan justeras eller behandlingen kan uppskjutas beroende på blodvärden och ditt allmäntillstånd. En sjukhusfarmaceut, sköterska eller läkare kommer att ha blandat Pemetrexed Accord-pulvret i steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innan det ges till dig.

Pemetrexed Accord ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 10 minuter.

Då Pemetrexed Accord ges i kombination med cisplatin:

Läkaren eller sjukhusfarmaceuten kommer att ha beräknat den dos som krävs med hjälp av din längd och vikt. Cisplatin ges också som infusion i en ven och det ges cirka 30 minuter efter Pemetrexed Accord-infusionens slut. Infusionen av cisplatin pågår under cirka 2 timmar.

Vanligtvis får du infusionen en gång var tredje vecka.

Andra läkemedel:

Kortikosteroider: Din läkare kommer att förskriva steroidtablett (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tablett ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Pemetrexed Accord. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad på de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillägg: Din läkare kommer att förskriva en beredning av folsyra (vitamin) att tas genom munnen eller en multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1 000 mikrogram) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Pemetrexed Accord. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av Pemetrexed Accord. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Pemetrexed Accord-dosen. Du kommer också att få en vitamin B<sub>12</sub>-injektion (1 000 mikrogram) veckan före Pemetrexed Accord-infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingsskurer med Pemetrexed Accord). Vitamin B<sub>12</sub> och folsyra ges för att reducera de eventuella skadliga effekterna av behandlingen mot cancer.

Om du har frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.



Du ska omedelbart kontakta din läkare om du observerar någon av följande biverkningar:

- Feber eller infektion (vanligt respektive mycket vanligt): om du har en temperatur på 38° C eller mer, svettningar eller andra tecken på en infektion (eftersom du kanske kan ha lägre antal vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt). Infektionen (blodförgiftning) kan vara allvarlig och leda till döden.
- Om du börjar känna bröstsmärta (vanlig) eller har snabb hjärtfrekvens (mindre vanlig).
- Om du känner smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen (mycket vanlig).
- Allergisk reaktion: om du får hudutslag (mycket vanlig)/brännande eller stickande känsla (vanlig) eller feber (vanlig). Hudreaktioner kan vara allvarliga och leda till döden (sällsynt). Kontakta din läkare om du får mycket hudutslag, klåda eller blåsor (Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys).
- Om du blir trött, känner dig svag, lätt blir andfådd eller om du ser blek ut (eftersom du kan ha mindre hemoglobin än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Om det blöder från tandköttet, näsan eller munnen eller du får någon blödning som inte vill avstanna, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha färre trombocyter än normalt, vilket är vanligt).
- Om du får plötslig andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar (mindre vanligt)(kan tyda på en propp i lungans blodkärl).

Övriga biverkningar av Pemetrexed Accord som kan uppkomma:

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)*

Infektion

Halsont

Lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)

Lågt antal vita blodkroppar

Lågt hemoglobinvärde (blodbrist)

Smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen

Aptitnedsättning

Kräkningar

Diarré

Illamående

Hudutslag

Flagnande hud

Onormala blodvärden som visar reducerad njurfunktion

Utmattning (trötthet)

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

Blodinfektion

Feber med lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)

Minskat antal blodplättar

Allergisk reaktion

Uttorkning

Smakförändringar

Muskelsvaghet till följd av skada på motornerver i framförallt armar och ben

Förlust av känsla, brännande smärta och ostadig gång till följd av skador på sensoriska nerver

Yrsel

Inflammation eller svullnad i bindehinnan (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan

Torra ögon

Tårfyllda ögon

Uttorkad bindehinna (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan och cornea (det klara lagret som skyddar iris och pupill)

Svullna ögonlock

Ögonproblem, såsom, torrhet, tårande, irritation, och/eller smärta.

Hjärtsvikt (tillstånd som påverkar pumpkraften i dina hjärtmuskler)

Oregelbunden hjärtrytm

Matsmältningsbesvär

Förstoppning  
Smärta i buken  
Lever: ökning av de ämnen i blodet som produceras av levern  
Ökad hudpigmentering  
Klåda  
Utslag på kroppen där med röda märken  
Håravfall  
Nässelfeber  
Njursvikt  
Minskad njurfunktion  
Feber  
Smärta  
Överskott av vätska i kroppsvävnad, vilket orsakar svullnad  
Bröstsmärta  
Inflammation och sårbildning i slemhinnorna som kantar matsmältningskanalen

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)*

Minskning av antalet röda och vita blodkroppar och blodplättar  
Stroke  
Typ av stroke när en artär till hjärnan blockeras  
Blödning inuti skallen  
Angina (Bröstsmärta orsakad av minskat blodflöde till hjärtat)  
Hjärtinfarkt  
Förträngning eller blockering av kranskärnen  
Förhöjd hjärtrytm  
Minskad blodfördelning till lemmarna  
Blodproppar i lungans blodkärl (lungemboli)  
Inflammation och ärrbildning i lungans foder med andningsproblem  
Passage av ljust rött blod från anus  
Blödning i mag-tarmkanalen  
Brusten tarm  
Inflammation i matstrupens slemhinna (esofagus)  
Kolit (inflammation i tjocktarmens vägg, som kan åtföljas av blödning från tarmarna eller rektum (ses endast i kombination med cisplatin)  
Inflammation, ödem, erytem och erosion av slemhinnans yta i matstrupen orsakad av strålbehandling  
Inflammation i lungan orsakad av strålbehandling

*Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)*

Förstörelse av röda blodkroppar  
Anafylaktisk chock (allvarlig allergisk reaktion)  
Inflammatoriska tillstånd i levern  
Rödhet i huden  
Hudutslag som kan inträffa på hud som tidigare har utsatts för strålbehandling.

*Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)*

Infektioner av hud och mjukdels vävnader  
Stevens- Johnsons syndrom (en typ av allvarlig reaktion på hud och slemhinnor som kan vara livshotande)  
Toxisk epidermal nekrolys (en typ av allvarlig hudreaktion som kan vara livshotande)  
Autoimmun tillstånd som resulterar i hudutslag och blåsor på ben, armar och buk  
Inflammation i huden som kännetecknas av närvaron av bullösa tillstånd med vätskefyllda blåsbildning)  
Skör hud, blåsor och erosioner samt ärrbildning i huden  
Rodnad, smärta och svullnad huvudsakligen i underben  
Inflammation i huden och fett under huden (pseudocellulit)  
Inflammation i huden (dermatit)  
Hud som blir inflammerad, kliande, röd, sprucken och grov

Intensivt kliande fläckar

*Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)*

En form av diabetes som primärt grundar sig i njurens patologi

Störning i njurarna som involverar tubulära epitelceller (vilka bildar njurtubuli) död.

Du kan få något av dessa symtom och/eller åkommor. Om du börja känna av någon av dessa biverkningar ska du kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du känner oro över någon biverkning bör du tala med din läkare.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Pemetrexed Accord ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP/Utg.dat.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Berett läkemedel och infusionslösning: Läkemedlet ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för den beredda stamlösningen och infusionslösningen av pemetrexed, om beredning skett enligt anvisningarna.

Använd inte detta läkemedel vid synliga tecken på försämring.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pemetrexed Accord 500 mg: En injektionsflaska med pulver innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Pemetrexed Accord 1 000 mg: En injektionsflaska med pulver innehåller 1 000 mg pemetrexed (som pemetrexednatriumhemipentahydrat).

Efter beredning innehåller lösningen 25 mg/ml pemetrexed. Ytterligare spädning av vårdpersonal krävs före injektion.

Övriga innehållsämnen är mannitol, saltsyra och natriumhydroxid (se avsnitt 2 ”Pemetrexed Accord innehåller natrium”).

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pemetrexed Accord är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska förpackat i en injektionsflaska av glas. Det är ett vitt till ljusgult eller gröngult, frystorkat pulver.

I förpackningen finns en injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est 6ª planta  
08039 Barcelona  
Spanien

### Tillverkare:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Denna bipacksedel godkändes ändrades { MM/ÅÅÅÅ }**

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

<-----  
**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

**Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

1. Använd aseptisk teknik under beredning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Accord som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:  
Bered pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) i 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.  
  
Pemetrexed Accord 500 mg:  
Bered pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) i 20 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.  
  
Pemetrexed Accord 1 000 mg:  
Bered pulvret i varje injektionsflaska (1 000 mg) i 40 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.  
  
Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Den beredda lösningens pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**
4. Den tagna volymen beredd pemetrexedlösning ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

**Förvaring**

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar vid 25 °C har visats för berett koncentrat och färdiga infusionslösningar av pemetrexed.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, om inte beredning/spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aspetiska förhållanden.

**Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering**

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.