

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

*Hjälpämne med känd effekt*  
En injektionsflaska innehåller cirka 11 mg natrium.

Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

*Hjälpämne med känd effekt*  
En injektionsflaska innehåller cirka 54 mg natrium.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till ljusgult eller gröngult, frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Icke-småcellig lungcancer  
Pemetrexed Baxter 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 Baxter 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 Baxter 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 administreringssätt

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

### Dosering

#### *Pemetrexed Baxter i kombination med cisplatin*

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed Baxter 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 skall behandlas med antiemetika och ges adekvat hydrering före och/eller efter cisplatin-infusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatins produktresumé).

#### *Pemetrexed Baxter som monoterapi*

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen Pemetrexed Baxter 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 skall 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 skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna skall inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra skall intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra skall sedan fortsätta under hela behandlingsperioden och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna skall också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B<sub>12</sub> (1000 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, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall 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 skall vara  $\geq 45$  ml/min.

Totalbilirubin skall vara  $\leq 1,5$  gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall 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 skall 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 skall behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av Pemetrexed Baxter och för kombinationsbehandling med cisplatin.

| <b>Tabell 1 – Dosanpassning för Pemetrexed Baxter (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 Baxter 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 Baxter 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 Baxter 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) skall Pemetrexed Baxter inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| <b>Tabell 2 – Dosanpassning för Pemetrexed Baxter (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet<sup>a, b</sup></b> |                                                 |                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                | <b>Pemetrexed Baxter-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Cisplatin-dos (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositis                                                                                                            | 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                    |
| Mukositis, 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 Baxter och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

| <b>Tabell 3 – Dosanpassning för Pemetrexed Baxter (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet</b> |                                                 |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>CTC<sup>a</sup> grad</b>                                                                                                    | <b>Pemetrexed Baxter-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 Baxter skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

### Särskilda patientgrupper

#### *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.

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Pemetrexed Baxter för en pediatrisk 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 skall 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 Baxter bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed Baxter och för anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed Baxter 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 skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall 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) skall 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 (tex 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 skall 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 skall använda effektiv preventivmetod under behandling med pemetrexed och 6 månader efter avslutad behandling (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 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

#### *Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning*

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

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

Detta läkemedel innehåller ungefär 54 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **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, loop-diuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer skall användas med försiktighet. Om nödvändigt skall 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 substanser skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall 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 skall 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) skall 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, skall samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexed-administreringen (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 substanser 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

### Kvinnor i fertil ålder / Födelsekontroll hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Kvinnor i fertil ålder skall 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 avla 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 skall 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 inte känt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall 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

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna skall 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 benmargssuppression 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  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare). Biverkningarna presenteras utifrån fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.



**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.**

| Organ-klassif<br>icering<br>(MedDRA)               | Mycket<br>vanliga                                         | Vanliga                                                                                                           | Mindre vanliga                                                                                                 | Sällsynta                         | Mycket<br>sällsynta  | Har<br>rapporterats |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| Infektioner<br>och<br>infestationer                | Infektion <sup>a</sup><br>Faryngit                        | Sepsis <sup>b</sup>                                                                                               |                                                                                                                |                                   | Dermo-<br>hypodermis |                     |
| Blodet och<br>lymfsystemet                         | Neutropeni<br>Leukopeni<br>Minskning av<br>hemoglobin     | Febril neutropeni<br>Minskning av<br>antalet<br>trombocyter                                                       | Pancytopeni                                                                                                    | Immunmedierad<br>hemolytisk anemi |                      |                     |
| Immun-<br>systemet                                 |                                                           | Hypersensitivitet                                                                                                 |                                                                                                                | Anafylaktisk<br>chock             |                      |                     |
| Metabolism<br>och nutrition                        |                                                           | Dehydrering                                                                                                       |                                                                                                                |                                   |                      |                     |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet           |                                                           | Perifer<br>motorneuropati<br>Perifer sensorisk<br>neuropati<br>Yrsel<br>Smakförändringar                          | Cerebrovaskulär<br>händelse<br>Ischemisk stroke<br>Intrakranial<br>blödning                                    |                                   |                      |                     |
| Ögon                                               |                                                           | Konjunktivit<br>Torra ögon<br>Ökat tårflöde<br>Kerato-<br>konjunktivit sicca<br>Ögonlocksödem<br>Corneal dystrofi |                                                                                                                |                                   |                      |                     |
| Hjärtat                                            |                                                           | Hjärtsvikt<br>Arytmi                                                                                              | Hjärtinfarkt<br>Kranskärls-<br>sjukdom<br>Angina<br>Supraventrikulär<br>arytmi                                 |                                   |                      |                     |
| Blodkär                                            |                                                           |                                                                                                                   | Perifer ischemi <sup>c</sup>                                                                                   |                                   |                      |                     |
| Andnings-<br>vägar,<br>bröstorg och<br>mediastinum |                                                           |                                                                                                                   | Lungemboli<br>Interstitial<br>lung-inflammation <sup>b d</sup>                                                 |                                   |                      |                     |
| Magtarm-<br>kanalen                                | Stomatit<br>Anorexi<br>Kräkningar<br>Diarré<br>Illamående | Dyspepsi<br>Förstoppning<br>Buksmärta                                                                             | Gastrointestinal<br>blödning<br>Intestinal<br>perforation<br>Kolit <sup>e</sup><br>Rektal blödning<br>Esofagit |                                   |                      |                     |
| Lever                                              |                                                           | Ökning av alanin-<br>aminotransferas<br>Ökning av<br>aspartat-<br>aminotransferas                                 |                                                                                                                | Hepatit                           |                      |                     |

| Organ-klassif<br>icering<br>(MedDRA)                                         | Mycket<br>vanliga                                                         | Vanliga                                                                            | Mindre vanliga                                      | Sällsynta                                                         | Mycket<br>sällsynta                                                                                                                                                                                                                                                   | Har<br>rapporterats                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                                                | Hudutslag<br>Fjällande hud                                                | Erytem<br>multiforme<br>Urtikaria<br>Hyper-<br>pigmentering<br>Pruritus<br>Alopeci |                                                     | Erytem                                                            | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys <sup>b</sup><br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom <sup>b</sup><br>Pemfigus<br>Bullös<br>dermatit<br>Epidermolys<br>is bullosa<br>acquisita<br>Erytematöst<br>ödem <sup>f</sup><br>Pseudocellu-<br>litis<br>Dermatit<br>Eksem<br>Prurigo |                                                              |
| Njurar och<br>urinvägar                                                      | Minskat<br>kreatinin<br>clearance<br>Kreatinin<br>förhöjning <sup>e</sup> | Njursvikt<br>Minskad<br>glomerular<br>filtration                                   |                                                     |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nefrogen<br>diabetes<br>insipidus<br>Renal tubulär<br>nekros |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administre-<br>ringsstället | Trötthet                                                                  | Bröstsmärtor<br>Fever<br>Smärta<br>Ödem<br>Inflammerad<br>mukosa                   |                                                     |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                              |
| Undersök-<br>ningar                                                          |                                                                           | Förhöjd gamma-<br>glutamyl-<br>transferas<br>(Gamma-GT/<br>GGT)                    |                                                     |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                              |
| Kirurgiska<br>och<br>medicinska<br>åtgärder                                  |                                                                           |                                                                                    | Strålnings-<br>pneumonit<br>Strålnings-<br>esofagit | Lokala reaktioner<br>i strålnings-<br>området<br>(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 misstänkta 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 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 skall 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: antineoplastiska medel, 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 kemoterapi-naiva 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**

|                                                              | Randomiserade och behandlade patienter |                       | Patienter med komplett vitaminsubstitution |                       |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| Effektparameter                                              | 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 pemetrexed/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 %.

#### *NSCLC (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</b> (n: kvalificerad för respons)      | (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) NSCLC 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.

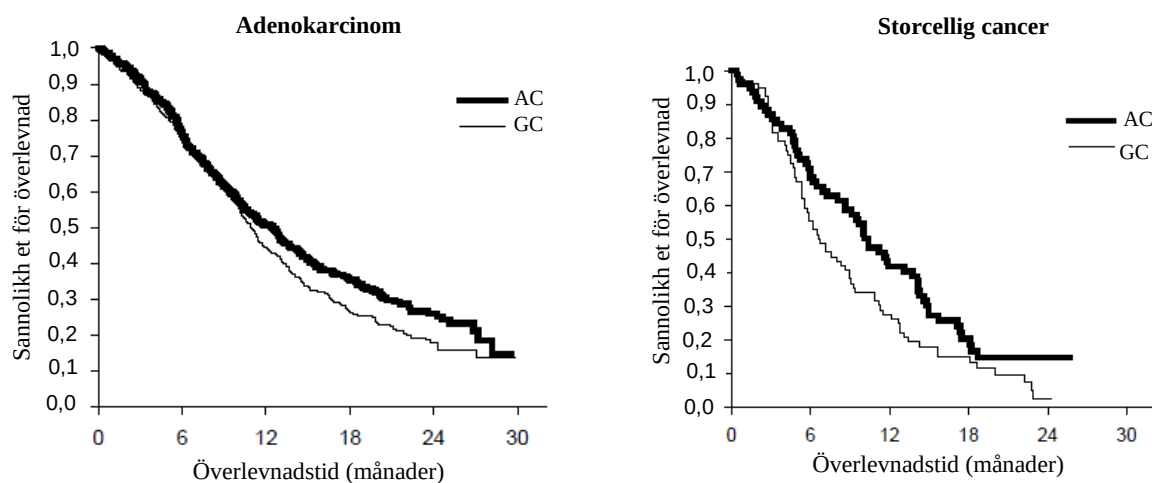
**Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp**

| ITT-population<br>och histologisk<br>undergrupp | Total överlevnadstid i månader Median<br>(95 % KI) |       |                        |       | Justerat<br>risk- förhållande<br>(HR)<br>(95 % KI) | p-värde<br>(överbänsenhet) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|------------------------|-------|----------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                 | pemetrexed + cisplatin                             |       | gemcitabin + cisplatin |       |                                                    |                            |
| ITT-population<br>(n = 1 725)                   | 10,3<br>(9,8 – 11,2)                               | n=862 | 10,3<br>(9,6 – 10,9)   | n=863 | 0,94 <sup>a</sup><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<br>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                      |
| Skivepitelcells-<br>cancer<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 trombocytttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Patienterna krävde även mindre erytropoietin/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 IIb) eller metastaserad (Stage IV) 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.

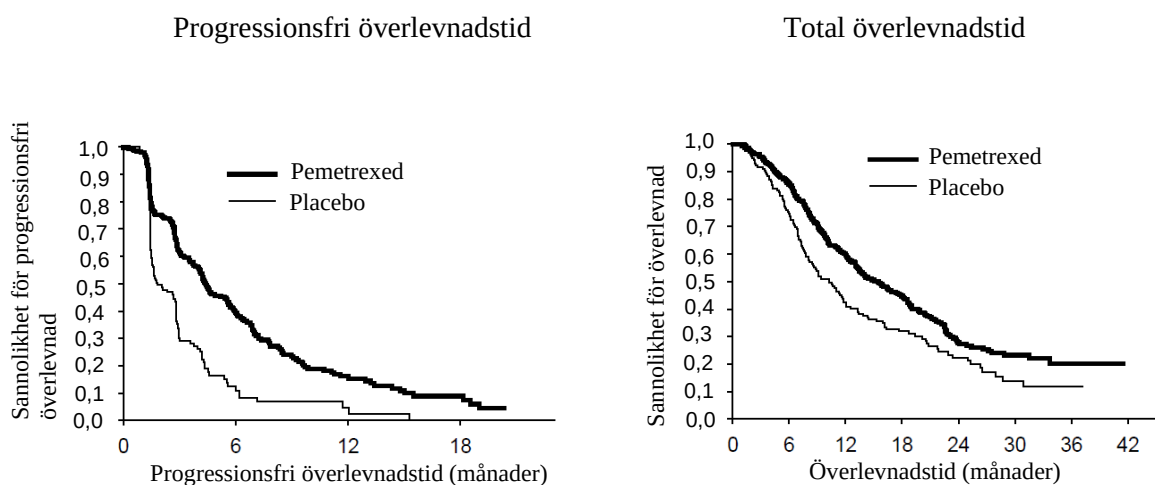
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n=581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=0,60, 95 % KI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens 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 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 IIb) 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.

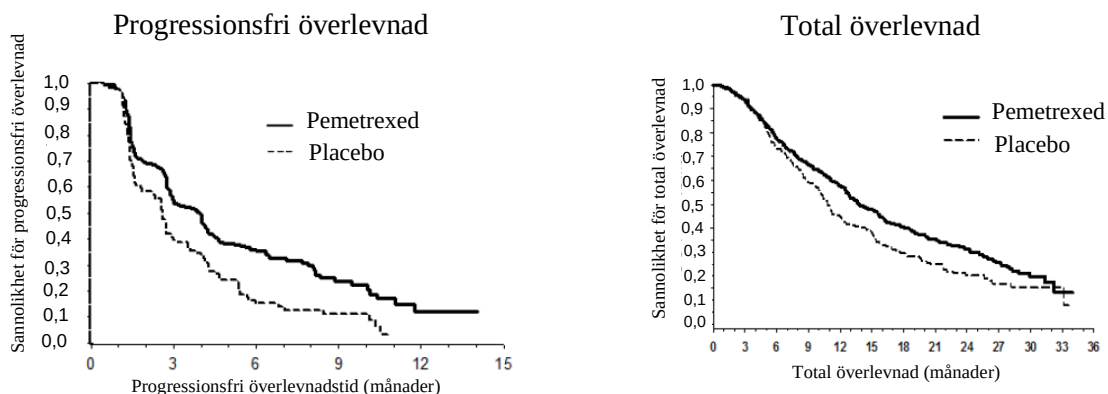
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed-armen jämfört med placebo-armen (n=472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (riskförhållande=0,64, 95 % KI: 0,51-0,81, p = 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, induktionssvar, 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 PFS och OS för fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepiteltyp (mätt från randomisering)**



Säkerhetsprofilen för underhållsbehandling med pemetrexed 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). 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 klastogen 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

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
18 månader

Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
2 år

#### Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C) har visats för upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar av pemetrexed. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
10 ml-injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp innehållande 100 mg pemetrexed.  
Förpackning med 1 injektionsflaska.

Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
50 ml-injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp innehållande 500 mg pemetrexed.  
Förpackning med 1 injektionsflaska.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och utspädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Baxter som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.

3. Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Lös upp 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 Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lös upp 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.

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 upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. Ytterligare spädning krävs.

4. Den tagna volymen upplöst pemetrexedkoncentrat skall 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 polyolefin.
6. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall 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 skall 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**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1705/001  
EU/1/22/1705/002

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

**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 FÖRSKRIVNING 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 tillverkningssats

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 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 farmakovigilans- aktiviteter och -åtgärder 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 ska 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 Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pemetrexed

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).  
Efter upplösning innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol, saltsyra, natriumhydroxid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Cytostatikum

**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)**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3524 CE  
Utrecht, Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1705/001

**13. BATCHNUMMER**

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 PÅ INJEKTIONSFLASKAN** variant med 100 mg**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat  
pemetrexed  
Intravenös användning efter beredning och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT****3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

100 mg

**6. ÖVRIGT**

Cytostatikum

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

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).  
Efter upplösning innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol, saltsyra, natriumhydroxid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Cytostatikum

**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)**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49, 3542 CE  
Utrecht, Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1705/002

**13. BATCHNUMMER**

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 PÅ INJEKTIONSFLASKAN** variant med 500 mg**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat  
pemetrexed  
Intravenös användning efter beredning och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT****3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

500 mg

**6. ÖVRIGT**

Cytostatikum

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
**Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
pemetrexed

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får 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 din läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

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

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

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

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

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

Pemetrexed Baxter 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 Baxter 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 Baxter**

#### **Använd inte Pemetrexed Baxter**

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

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du får Pemetrexed Baxter.

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

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 Baxter. 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 Baxter kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen vaccinerats bör du tala om det för din läkare, eftersom Pemetrexed Baxter 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 Baxter.

### **Barn och ungdomar**

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

### **Andra läkemedel och Pemetrexed Baxter**

Tala om för din läkare om du tar något läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som till exempel så kallade icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningstid. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Pemetrexed Baxter 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 att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, **tala om det för din läkare.** Behandling med Pemetrexed Baxter ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuell risk som föreligger då Pemetrexed Baxter ges under graviditet. Kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Pemetrexed Baxter och 6 månader efter avslutad behandling.

### **Amning**

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Pemetrexed Baxter.

### **Fertilitet**

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 3 månader efter Pemetrexed Baxter-behandling och bör därför använda en effektiv preventivmetod under Pemetrexed Baxter-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 Baxter 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 Baxter kan göra att du känner dig trött. Var försiktig då du kör bil eller använder maskiner.



### **Pemetrexed Baxter innehåller natrium**

#### Pemetrexed Baxter 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska

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

#### Pemetrexed Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska

Detta läkemedel innehåller 54 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Det motsvarar 2,7% av högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium för vuxna.

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

Pemetrexed Baxter ges i en dos av 500 mg per kvadratmeter kroppsyta. 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 Baxter-pulvret i steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innan det ges till dig.

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

Då Pemetrexed Baxter 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 Baxter-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 steroidtabletter (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tabletter ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Pemetrexed Baxter. 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 1000 mikrogram) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Pemetrexed Baxter. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av Pemetrexed Baxter. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Pemetrexed Baxter-dosen. Du kommer också att få en vitamin B<sub>12</sub>-injektion (1000 mikrogram) veckan före Pemetrexed Baxter-infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingsskurer med Pemetrexed Baxter). 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). Infektion (blodförgiftning) kan vara allvarligt 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).

Andra biverkningar av Pemetrexed Baxter 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 bindhinnan (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögonvitan)

Torra ögon

Tårfyllda ögon

Uttorkad bindhinna (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 eller apotekspersonal. 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 Baxter ska förvaras**

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskans etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Upplöst läkemedel och infusionslösning: Läkemedlet ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C) har visats för den upplösta stamlösningen och infusionslösningen av pemetrexed, om beredning skett enligt anvisningarna.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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.

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

Pemetrexed Baxter 100 mg: En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

Pemetrexed Baxter 500 mg: En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Pemetrexed Baxter är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska förpackat i en 10 ml- eller 50 ml-injektionsflaska av glas med gummipropp. Det är ett vitt till ljusgult eller grönigult, frystorkat pulver.

Finns i förpackningar om 1 flaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49, 3542 CE

Utrecht

Nederländerna

**Tillverkare**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Tyskland

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

**België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

**България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

**Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

**Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

**Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

**Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

**Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd  
Τηλ: +357 25 37 24 25

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

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

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 upplösning och spädning av pemetrexed för intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Pemetrexed Baxter som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg:  
Lös upp 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 Baxter 500 mg:  
Lös upp 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. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grönlig utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Den upplösta lösningens pH ligger mellan 6,6 och 7,8. Ytterligare spädning krävs.
4. Den tagna volymen upplöst 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 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.

**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.