

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed medac 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Pemetrexed medac 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Pemetrexed medac 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pemetrexed medac 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 100 mg hetteglass inneholder tilnærmet 11 mg natrium.

Pemetrexed medac 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 500 mg hetteglass inneholder tilnærmet 54 mg natrium.

Pemetrexed medac 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 1000 mg pemetreksed (som pemetrekseddinatriumhemipentahydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 1000 mg hetteglass inneholder tilnærmet 108 mg natrium.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

Pemetrexed medac i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av kjemoterapi-naive pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pemetreksed i kombinasjon med cisplatin

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

Pemetreksed som monoterapi

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

Premedisinering

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

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

Overvåking

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

Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min.

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

Dosejusteringer

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

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

^a Disse kriterier oppfyller betingelsene fra National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) for definisjoner av ≥ CTC grad 2 blødning

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

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

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

^b Unntatt nevrotoksisitet

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksedbehandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksedadministreringen (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Pemetrexed medac 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert 100 mg hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Pemetrexed medac 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 54 mg natrium per 500 mg hetteglass. Dette tilsvarer 2,70 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pemetrexed medac 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 108 mg natrium per 1000 mg hetteglass. Dette tilsvarer 5,40 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Samtidig administrasjon av substanser som også utskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin) kan forårsake forsinket pemetrexedclearance. Det bør utvises varsomhet når slike legemidler brukes i kombinasjon med pemetrexed. Om nødvendig bør kreatininclearance overvåkes nøye.

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

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

I fravær av data vedrørende mulig interaksjon med NSAIDs med lengre halveringstider, som piroksikam eller rofekoksib, bør samtidig administrasjon med pemetrexed til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon seponeres i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter at pemetrexed tas (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering av NSAIDs er nødvendig, bør pasienter følges nøye for toksisitet, spesielt myelosuppresjon og gastrointestinal toksisitet.

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

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

Graviditet

Det er ingen data på bruk av pemetreksed hos gravide kvinner. Pemetreksed mistenkes imidlertid, som andre antimetabolitter, å forårsake alvorlige fosterskader dersom det gis under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Pemetreksed bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er åpenbart påkrevet, etter nøye vurdering av morens behov og risikoen for fosteret (se pkt. 4.4).

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har imidlertid vært rapportert at pemetreksed kan føre til fatigue, derfor bør pasientene advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

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

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

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

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

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

Organklasse-system (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon ^a Faryngitt	Sepsis ^b			Dermo-hypodermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøytropeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaksforandring Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Keratokonjunktivitt sicca Øyelokksødem Overflatesykdom på øyet				
Hjertesykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokardinfarkt Koronar arteriesykdom Supraventrikulær arytmi			

Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin aminotransferase Forhøyet aspartat aminotransferase		Hepatitt		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Hudeksfoliasjon	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksiske epidermale nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitt Ervervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudocellulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatininclearance Økt blodkreatinin ^e	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjonshastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyltransferase				
Skader, forgiftninger og			Stråleindusert øsofagitt	Recall fenomenon		

komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert pneumonitt			
--	--	--	---------------------------	--	--	--

^a med eller uten nøytropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via (se nedenfor).

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Rapporterte symptomer på overdose omfatter nøytropeni, anemi, trombocytopeni, mukositt, sensorisk polyneuropati og utslett. Forventede komplikasjoner etter overdosering omfatter benmargssuppresjon som gir seg utslag i nøytropeni, trombocytopeni og anemi. I tillegg kan infeksjon med eller uten feber, diaré og/eller mukositt forekomme. Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes med blodverdier, og bør få adekvat støttebehandling etter behov. Det bør vurderes bruk av kalsiumfolinat/folinsyre ved behandling av overdosering med pemetreksed.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, folsyreanaloger, ATC-kode: L01B A04

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

In vitro-studier har vist at pemetreksed opptrer som et multimålsøkende antifolat ved å hemme tymidylsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamid ribonukleotid formyltransferase (GARFT), som er de avgjørende folatavhengige enzymene ved *de novo* biosyntese av tymidin- og purinnukleotider. Pemetrexed transporteres inn i cellene både ved redusert folatbærer-transportssystemet og ved membranfolatbindingsprotein-transportssystemet. Når den først er i cellen vil pemetreksed hurtig og effektivt konverteres til polyglutamatformer ved hjelp av enzymet folylpolyglutamat-syntetase. Polyglutamatformene bevares i cellene og er enda sterkere hemmere av TS og GARFT. Polyglutamatasjon er en tids- og konsentrasjonsavhengig prosess som forekommer i tumorceller og, i mindre grad, i normalt vev. Polyglutamerte metabolitter har økt intracellulær halveringstid som gir forlenget virkning av legemidlet i ondartede celler.

Klinisk effekt

Mesoteliom

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

Under studien ble lavdose folsyre og vitamin B₁₂ -tilskudd inkludert i pasientenes behandling for å redusere toksisiteten. Den primære analysen i denne studien ble gjort på populasjonen som omfattet

alle pasienter randomisert til en behandlingsarm hvor de fikk studielegemiddel (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd gjennom hele studiens behandlingstid (fullt tilskudd). Resultatet av disse analysene på effekten er sammenfattet i tabellen nedenfor:

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

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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; OS = totaloverlevelse

^a p-verdi viser til sammenligning mellom behandlingsarmene

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

Det ble påvist statistisk signifikant forbedring av klinisk relevante symptomer (smerter og dyspné) som relateres til malignt pleuralt mesoteliom i pemetreksed/cisplatinarmen (212 pasienter) sammenlignet med bare cisplatinarmen (218 pasienter), i henhold til Lung Cancer Symptom Scale. Det ble også påvist statistisk signifikante forskjeller ved lungefunksjonstester. Skille mellom behandlingsarmene ble observert som forbedring i lungefunksjon i pemetreksed/cisplatin-armen, og forverring over tid av lungefunksjonen i kontrollarmen.

Det er begrensede data fra pasienter med malignt pleuralt mesoteliom som er behandlet kun med pemetreksed. Pemetreksed ble undersøkt som monoterapi ved en dosering på 500 mg/m² hos 64 kjemonaive pasienter med malignt pleuralt mesoteliom. Total responsrate var 14,1 %.

Ikke-småcellet lungekreft, andrelinjehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaxel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist mediane overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter som er behandlet med pemetreksed (intent-to-treat [ITT] populasjon n = 283) og 7,9 måneder hos pasienter behandlet med docetaxel (ITT n = 288). Forutgående kjemoterapi inkluderte ikke pemetreksed. En analyse av NSCLC- histologiens betydning for behandlingseffekten på total overlevelse (OS), var til fordel for pemetreksed vs. docetaxel hos pasienter med annen enn predominant plateepitelhistologi (n = 399, 9,3 vs. 8,0 måneder, justert hazard ratio [HR] = 0,78; 95 % konfidensintervall [KI] = 0,61 – 1,00, p = 0,047), og var til fordel for docetaxel blant pasienter med plateepitelhistologi (n = 172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR = 1,56; 95 % KI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innen de histologiske undergruppene.

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

(n = 540).

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

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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = (behandlingshensikt (intent-to-treat)); n = total populasjonsstørrelse; PFS = progresjonsfri overlevelse

NSCLC, førstelinjebehandling

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie med pemetreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIIb eller IV) NSCLC, viste at pemetreksed pluss cisplatin (ITT populasjon, n = 862) nådde primært endepunkt og viste tilsvarende klinisk effekt som gemcitabin pluss cisplatin (ITT, n = 863) på OS (justert HR 0,94; 95 % KI = 0,84 – 1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1.

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

PFS og total responstrate var lik mellom behandlingsarmene: median PFS var 4,8 måneder for pemetreksed pluss cisplatin mot 5,1 måneder for gemcitabin pluss cisplatin (justert HR 1,04; 95 % KI = 0,94 – 1,15), og total responstrate var 30,6 % (95 % KI = 27,3 – 33,9) for pemetreksed pluss cisplatin mot 28,2 % (95 % KI = 25,0 – 31,4) for gemcitabin pluss cisplatin. PFS data ble delvis bekreftet ved uavhengig gjennomgang (400/1725 pasienter ble vilkårlig valgt for en gjennomgang).

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

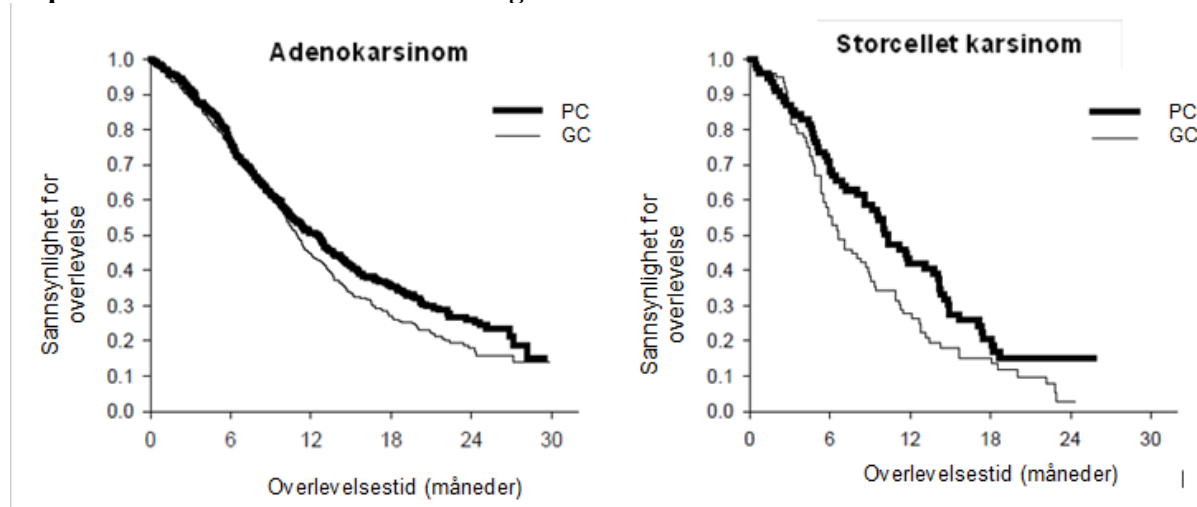
Tabell 7. Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabin pluss cisplatin i førstelinje NSCLC – ITT-populasjon og histologiske undergrupper

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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total populasjonsstørrelse; OS = total overlevelse

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

Kaplan-Meier-kurver av OS ved histologi



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

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

NSCLC, vedlikeholdsbehandling

JMEN

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase-3-studie (JMEN) sammenlignet effekten og sikkerheten av vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss beste støttebehandling (BSC) ($n = 441$) med placebo pluss BSC ($n = 222$) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinjedublett med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaksel eller

docetaxel. Førstelinjedublett med pemtreksed var ikke inkludert. Alle pasientene som var inkludert i denne studien hadde en ECOG- funksjonsstatus på 0 eller 1. Pasientene fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunktet for randomisering etter fullført førstelinje(induksjons)behandling. Pasientene fikk median 5 sykluser med vedlikeholdsbehandling med pemtreksed og 3,5 sykluser med placebo. Totalt 213 pasienter (48,3 %) fullførte ≥ 6 sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte ≥ 10 behandlingssykluser med pemtreksed.

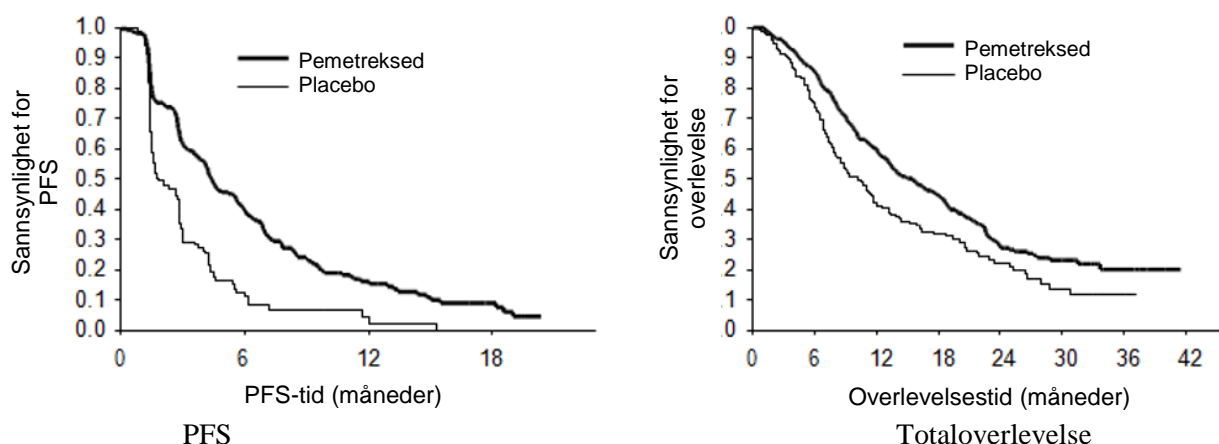
Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemtreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n = 581, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (HR = 0,60, 95 % KI = 0,49 – 0,73, p < 0,00001). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. Median OS for totalpopulasjonen (n = 663) var 13,4 måneder for pemtreksed-armen og 10,6 måneder for placeboarmen, HR = 0,79 (95 % KI = 0,65 – 0,95, p = 0,01192).

I overensstemmelse med andre pemtreksedstudier ble en forskjell i effekt ifølge NSCLC-histologi sett i JMEN. For pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (n = 430, uavhengig vurdert populasjon) var median PFS 4,4 måneder for pemtreksed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, HR = 0,47 (95 % KI = 0,37 – 0,60, p = 0,00001). Median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (n = 481) var 15,5 måneder for pemtreksed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen, HR = 0,70 (95 % KI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Inkludert induksjonsfasen var median OS for pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi 18,6 måneder for pemtreksed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen, HR = 0,71 (95 % KI = 0,56 – 0,88, p = 0,002).

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

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

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



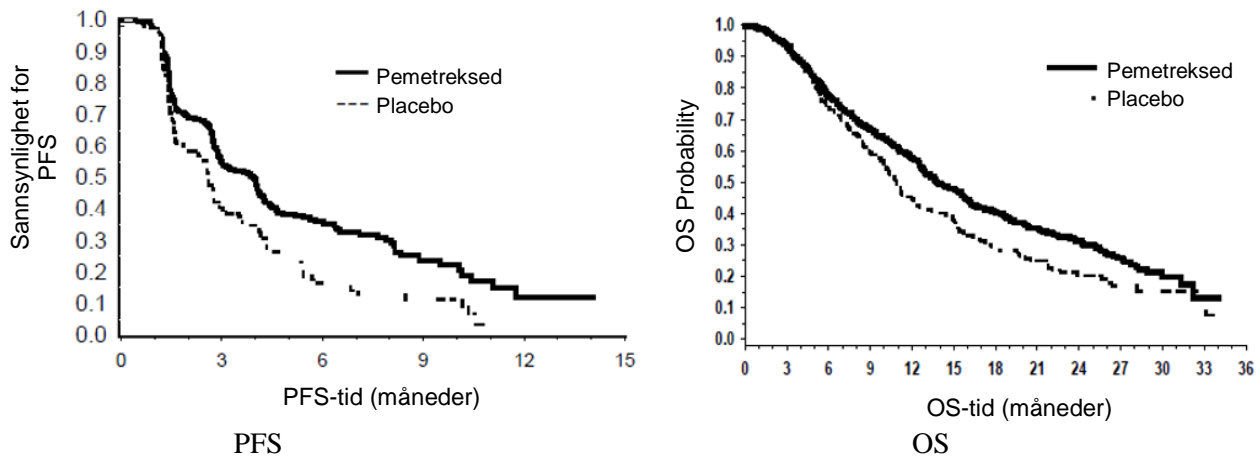
PARAMOUNT

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n = 359) med placebo pluss BSC (n = 180) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling skulle ha en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsbehandling til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placeboarmen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjons)behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

Studien nådde sitt primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetreksed-armen sammenlignet med placeboarmen (n = 472, uavhengig vurdert populasjon; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (HR = 0,64, 95 % KI = 0,51 – 0,81, p = 0,0002). Den uavhengige gjennomgangen av pasientskanningene bekreftet funnene i utprøvers vurdering av PFS. For randomiserte pasienter, målt fra start av pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median utprøverbvurdert PFS 6,9 måneder for pemetreksed-armen og 5,6 måneder for placeboarmen (HR = 0,59, 95 % KI = 0,47 – 0,74).

Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk superior i forhold til placebo for OS (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, HR = 0,78, 95 % KI = 0,64 – 0,96, p = 0,0195). Ved tidspunktet for denne siste overlevelsesanalysen var 28,7 % av pasientene i live eller kunne ikke følges opp i pemetreksed-armen versus 21,7 % i placeboarmen. Relativ behandlingseffekt av pemetreksed var konsistent internt på tvers av subgruppene (inkludert sykdomsstadie, induksjonsrespons, ECOG PS, røykestatus, kjønn, histologi og alder) og lignende ble observert i ikke-justerte analyser av OS og PFS. 1 og 2 års overlevelsesrate for pasienter behandlet med pemetreksed var henholdsvis 58 % og 32 %, sammenlignet med 45 % og 21 % for pasienter behandlet med placebo. Målt fra starttidspunktet for pemetreksed pluss cisplatin førstelinje induksjonsbehandling, var median total overlevelse 16,9 måneder for pemetreksed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (HR = 0,78, 95 % KI = 0,64 – 0,96). Andelen av pasienter som mottok behandling etter studien var 64,3 % for pemetreksed og 71,7 % for placebo.

PARAMOUNT: Kaplan-Meier-kurver av PFS og OS for fortsatt pemetrksxed vedlikeholdsbehandling versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (målt fra randomisering)



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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pemetreksed etter administrasjon som monoterapi er vurdert hos 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et steady-state distribusjonsvolum på 9 l/m². *In vitro*-studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. *In vitro*-studier indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk aniontransportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin-clearance på 90 ml/min). Intra-pasient-variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Administrasjon av pemetreksed til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en 9-måneders studie med intravenøs bolusinjeksjon hos beaglehunder ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av spermieproduserende

epitelet). Dette antyder at pemetreksed kan svekke fertiliteten hos menn. Fertiliteten hos hunner har ikke vært undersøkt.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)

Saltsyre (til justering av pH)

Natriumhydroksid (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Tilberedt infusjonsvæske og oppløsning

Når det er tilberedt i henhold til anvisningen, inneholder ikke Pemetrexed medac oppløsning eller tilberedt infusjonsvæske noen antimikrobielle konserveringsmidler.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for pemetreksedoppløsning og tilberedt infusjonsvæske er påvist til 24 timer i kjøleskap.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med en gang må brukeren ta ansvar for oppbevaringstid og -forhold før bruk. Oppbevaringstid skal ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (glass type I) med gummipropp (bromobutylgummi med fluorplastbelegg) som inneholder 100, 500 eller 1000 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortykning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med pemetreksed som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul uten at preparatets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortykning er nødvendig.**

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul uten at preparatets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortykning er nødvendig.**

Tilbered 1000 mg hetteglass med 40 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed. Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til gul uten at preparatets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortykning er nødvendig.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortyknes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, uten konserveringsmiddel, og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelige med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposer.
6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forsiktighetsregler ved tilberedning og administrasjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tlf.: +49 4103 8006-0

faks: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1000 mg

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 november 2015

Dato for siste fornyelse: 19 august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

08/2022

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