

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

En 100 mg injektionsflaska innehåller cirka 11 mg natrium.

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

Hjälpämne med känd effekt

En 500 mg injektionsflaska innehåller cirka 54 mg natrium.

Pemetrexed medac 1 000 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed-hemipentahydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En 1 000 mg injektionsflaska innehåller cirka 108 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.

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

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

Icke-småcellig lungcancer:

Pemetrexed medac 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 medac 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 omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Pemetrexed i kombination med cisplatin:

Den rekommenderade dosen av Pemetrexed medac är 500 mg/m² kroppsytta administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av cisplatin är 75 mg/m² kroppsytta, som infunderas under två timmar cirka 30 minuter efter pemetrexedinfusionens slut den första dagen i varje 21-dagarscykel. Patienterna skall ges adekvat antiemetika och hydrering före och/eller efter cisplatin-infusionen. (För specifika doseringsrekommendationer, se även cisplatins produktresumé).

Pemetrexed medac som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m² 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 (350-1 000 µg) 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 B₁₂ (1 000 µg) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B₁₂-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 ≥ 45 ml/min.

Totalbilirubin skall vara $\leq 1,5$ gånger övre normalgräns. Alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) skall vara ≤ 3 gånger övre normalgräns. Värden på alkalisk fosfatas, ASAT och ALAT som är ≤ 5 gånger övre normalgräns är acceptabla vid tumörens engagemang 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 medac och för kombinationsbehandling med cisplatin.

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

^a 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 inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

| Tabell 2 – Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet^{a,b} | | |
|--|--|---|
| | Pemetrexed-dos (mg/m²) | Cisplatin-dos (mg/m²) |
| 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 |

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

^b Exklusive neurotoxicitet

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

| Tabell 3 – Dosanpassning för pemetrexed (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet | | |
|---|--|---|
| CTC^a-grad | Pemetrexed-dos (mg/m²) | Cisplatin-dos (mg/m²) |
| 0-1 | 100 % av tidigare dos | 100 % av tidigare dos |
| 2 | 100 % av tidigare dos | 50 % av tidigare dos |

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

Behandling med pemetrexed 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.

Pediatrik population

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

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

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance ≥ 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.

Administreringsätt

Pemetrexed medac bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av Pemetrexed medac och för anvisningar om beredning och spädning av Pemetrexed medac 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 B₁₂ hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B₁₂ 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 (t.ex. hypernatremi).

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

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför 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 och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

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

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

Hjälpämnen

Pemetrexed medac 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 mg injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pemetrexed medac 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 54 mg natrium per 500 mg injektionsflaska, motsvarande 2,70 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

Detta läkemedel innehåller 108 mg natrium per 1 000 mg injektionsflaska, motsvarande 5,40 % 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 läkemedel (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 läkemedel skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen $> 1\ 600$ 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 ≥ 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 läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

Interaktioner som är gemensamma för alla cytotoxiska medel:

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, vaccinrelaterad 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 benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositet och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Lista över biverkningar i tabellformat

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

Biverkningar listas grupperat efter MedDRA organsystem. Följande frekvensangivelser används:

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

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

| Organklassificering (MedDRA) | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Har rapporterats |
|------------------------------------|--|--|---|--------------------------------|------------------|------------------|
| Infektioner och infestationer | Infektion ^a Faryngit | Sepsis ^b | | | Dermodermatit | |
| Blodet och lymfsystemet | Neutropeni Leukopeni Minskning av hemoglobin | Febril neutropeni Minskning av antalet trombocyter | Pancytopeni | Immunmedierad hemolytisk anemi | | |
| Immunsystemet | | Hypersensitivitet | | Anafylaktisk chock | | |
| Metabolism och nutrition | | Dehydrering | | | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Smakförändringar Perifer motor neuropati Perifer sensorisk neuropati Yrsel | Cerebrovaskulär händelse Ischemisk stroke Intrakranial blödning | | | |
| Ögon | | Konjunktivit Torra ögon Ökat tårflöde Keratokonjunktivit sicca Ögonlocksödem | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|--|--|---------|--|--|
| | | Corneal dystrofi | | | | |
| Hjärtat | | Hjärtsvikt Arytmi | Angina Hjärtinfarkt Kranskärlssjukdom Supraventrikulär arytmi | | | |
| Blodkärl | | | Perifer ischemi ^c | | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Lungemboli Interstitial lunginflammation ^{bd} | | | |
| Magtarmkanalen | Stomatit Anorexi Kräkningar Diarré Illamående | Dyspepsi Förstoppning Buksmärta | Rektal blödning Gastrointestinal blödning Intestinal perforation Esofagit Kolit ^e | | | |
| Lever | | Ökning av alanin aminotransferas och aspartat aminotransferas | | Hepatit | | |
| Hud och subkutan vävnad | Hudutslag Fjällande hud | Hyperpigmentering Pruritus Erytem multiforme Alopeci Urtikaria | | Erytem | Stevens-Johnson syndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b Pemphigus Bullös dermatit Epidermolysis bullosa acquisita Erytematöst ödem ^f Pseudocellulitis | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|------------------------------|---|
| | | | | | Dermatit Eksem Prurigo | |
| Njurar och urinvägar | Minskat kreatinin clearance Kreatinin förhöjning ^e | Njursvikt Minskad glomerular filtration | | | | Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulär nekros |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering sstället | Trötthet | Feber Smärta Ödem Bröstmärtor Inflammerad mukosa | | | | |
| Undersökningar | | Förhöjd gammaglutamyltransferas (Gamma-GT / GGT) | | | | |
| Kirurgiska och medicinska åtgärder | | | Strålningsesofagit Strålningspneumonit | Lokala reaktioner i strålningsområdet (recall-fenomen) | | |

^a med eller utan neutropeni

^b i vissa fall fatal

^c som i vissa fall lett till nekros i extremiteter

^d med andningsinsufficiens

^e endast setts i kombination med cisplatin

^f 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 medac 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.

Klinisk effekt:

Mesoteliom

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

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B₁₂ 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 B₁₂ under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan.

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

| Effektparameter | Randomiserade och behandlade patienter | | Patienter med komplett vitaminsubstitution | |
|--|--|------------------------|--|------------------------|
| | Pemetrexed/ cisplatin (n = 226) | Cisplatin (n = 222) | Pemetrexed/ cisplatin (n = 168) | Cisplatin (n = 163) |
| Total överlevnad (OS) i månader (median) (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-värde ^a | 0,020 | | 0,051 | |
| Tid till tumörprogression i månader (median) (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-värde ^a | 0,001 | | 0,008 | |
| Tid till behandlingssvikt i månader (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-värde ^a | 0,001 | | 0,001 | |
| Total responsfrekvens ^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 exakta p-värde ^a | < 0,001 | | < 0,001 | |

Förkortning: KI = Konfidensintervall; OS = total överlevnad

^a p-värde hänförs till jämförelse mellan behandlingsarmar

^b 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/m² har studerats på 64 kemoterapi-naiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat [ITT] 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 (OS) 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 % konfidensintervall [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 (PFS) 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

| | Pemetrexed | Docetaxel |
|---|-------------------|----------------|
| Överlevnadstid (månader) | (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 | |
| PFS (månader) | (n = 283) | (n = 288) |
| • Median | 2,9 | 2,9 |
| • HR (95 % KI) | 0,97 (0,82-1,16) | |
| Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader) | (n = 283) | (n = 288) |
| • Median | 2,3 | 2,1 |
| • HR (95 % KI) | 0,84 (0,71-0,997) | |
| Respons (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; PFS = progressionsfri överlevnadstid

Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (ITT 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 OS (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 medac plus cisplatin (PC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

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 OS visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

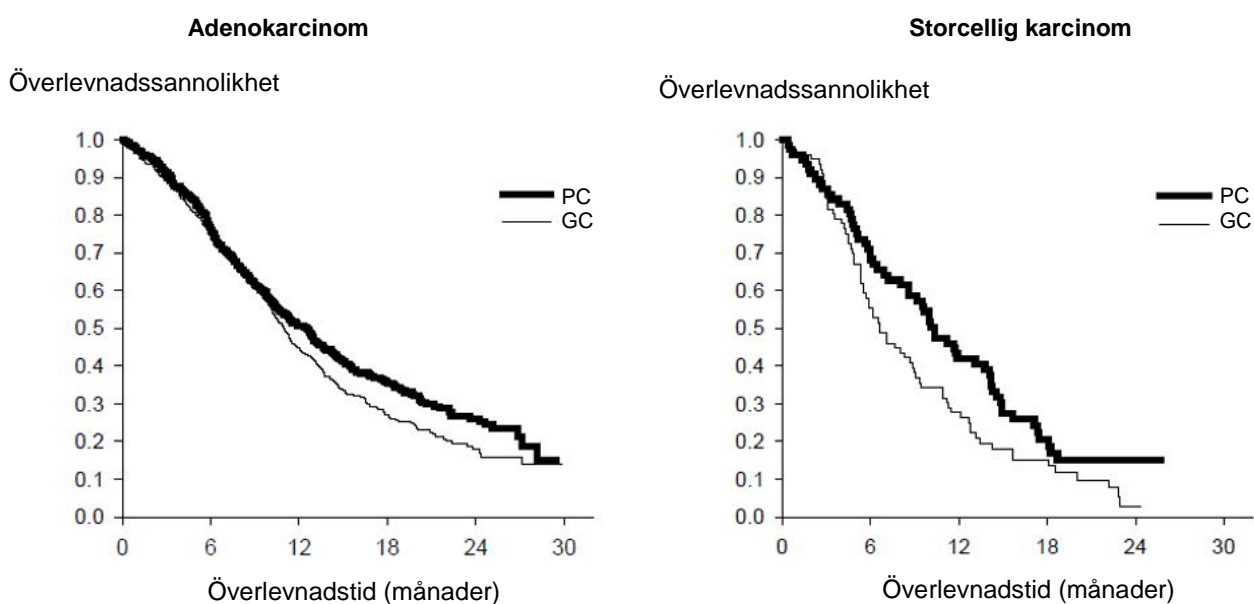
Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

| ITT-population och histologisk undergrupp | OS i månader Median (95 % KI) | | | | Justerat HR (95 % KI) | p-värde (överbägsenhet) |
|---|-------------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------|
| | Pemetrexed + cisplatin | | Gemcitabin + cisplatin | | | |
| ITT-population (n = 1 725) | 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 |
| Adenokarcinom (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 |
| Storcellig cancer (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 |
| Annan (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 |
| Skivepitelcells-cancer | 9,4 (8,4-10,2) | (n = 244) | 10,8 (9,5-12,1) | (n = 229) | 1,23 (1,00-1,51) | 0,050 |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = risk-förhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek; OS = total överlevnad

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

Kaplan Meier diagram av OS i förhållande till histologi



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

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

Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling:

JMEN

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödande vård (BSC) (n = 441) med placebo plus BSC (n = 222) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer 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.

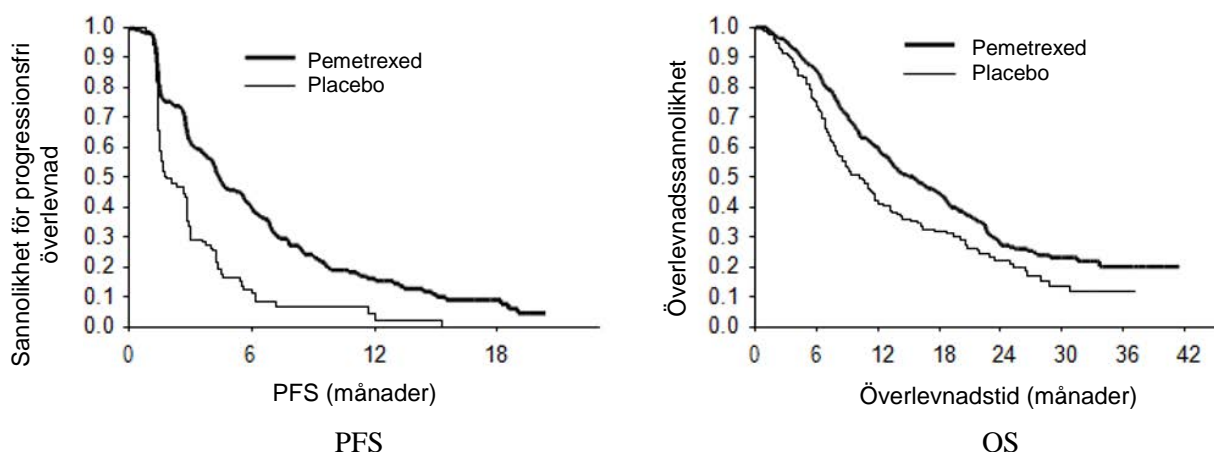
Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i PFS i pemetrexed armen jämfört med placebo-armen (n = 581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande = 0,60, 95 % KI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. Medianvärdet för OS 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 OS 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 OS 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 PFS och 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 PFS och total överlevnadstid OS av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp:



PARAMOUNT

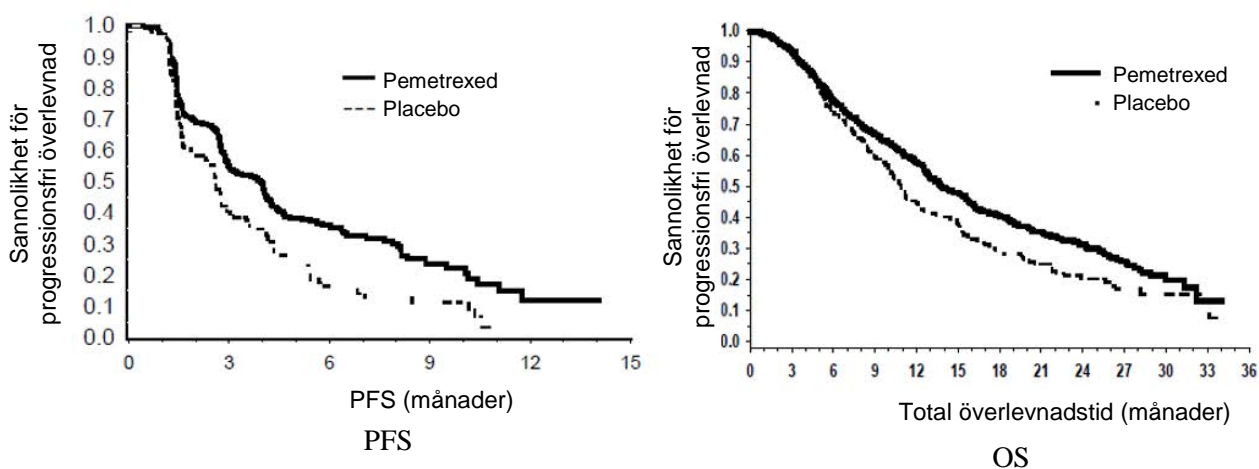
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n = 359) med placebo plus BSC (n = 180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIb) eller metastaserad (Stage 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 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 OS (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 OS och PFS. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58 % respektive 32 %, jämfört med 45 % och 21 % för patienter som fick placebo. Medianen för OS 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 pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp (mätt från randomisering)



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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pemetrexed medac för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper efter infusion som enda läkemedel, i doser från 0,2 till 838 mg/m² under 10 minuter, har utretts på 426 cancerpatienter med olika solida tumörer. Pemetrexed har en distributionsvolym vid steady-state på 9 l/m². Studier *in vitro* visar att pemetrexed binds till cirka 81 % av plasmaproteiner. Bindningsgraden påverkades inte märkbart av nedsatt njurfunktion av olika grad. Pemetrexed metaboliseras i begränsad grad i levern. Pemetrexed elimineras huvudsakligen genom urinen där 70-90 % av den givna dosen återfinns oförändrad inom de första 24 timmarna efter administrering. *In vitro*-studier indikerar att pemetrexed utsöndras aktivt av OAT3 (organic anion transporter 3). Pemetrexeds totala systemiska clearance är 91,8 ml/min, och halveringstiden för eliminationen från plasma är 3,5 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance på 90 ml/min). Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

Pemetrexeds farmakokinetiska egenskaper påverkas ej av samtidigt administrerat cisplatin. Tillägg av oralt administrerad folsyra och intramuskulärt administrerat vitamin B₁₂ påverkar inte pemetrexeds farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

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. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Upplöst koncentrat och färdig infusionslösning

Om beredningsföreskrifterna följts innehåller det upplösta koncentratet och de färdiga infusionslösningarna inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp 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

Injektionsflaska av typ I-glas med fluorpolymertäckt bromobutylgummipropp innehållande 100, 500 eller 1 000 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 medac som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.

3. 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. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till 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.**

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 utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**

Lös upp pulvret i varje injektionsflaska (1 000 mg) i 40 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul 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 polyvinylklorid och 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 iaktas 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tfn.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

| | |
|------------------|---------------------------|
| 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 1 000 mg |

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 november 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 19 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spanien

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Tjeckien

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter 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 SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
För intravenös användning efter upplösning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

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)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1038/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

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

PC
SN
NN

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

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
För intravenös användning efter upplösning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

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)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1038/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

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

PC
SN
NN

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

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

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

Varje injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexedhemipentahydrat)
Efter upplösning innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
För intravenös användning efter upplösning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

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)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1038/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pemetrexed medac 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Läs bipacksedeln för information om hållbarhetstid för upplöst produkt.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

Cytotoxisk.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
För intravenös användning efter upplösning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

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)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1038/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

Varje injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexedhemipentahydrat)
Efter upplösning innehåller injektionsflaskan 25 mg/ml pemetrexed.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
För intravenös användning efter upplösning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

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)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1038/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med 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 medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pemetrexed medac
3. Hur du använder Pemetrexed medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pemetrexed medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pemetrexed medac är och vad det används för

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

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

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

Pemetrexed 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 medac 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 medac

Använd inte Pemetrexed medac:

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

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Pemetrexed medac om:

- du har eller har haft problem med njurarna, eftersom du kanske inte kan få Pemetrexed medac. 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 er hålla Pemetrexed medac. 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.
- du har fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras, eftersom strålbehandling och Pemetrexed medac kan ge omedelbara eller sena biverkningar.
- du nyligen vaccinerats, eftersom Pemetrexed medac i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke önskvärda reaktioner.
- om du har, eller tidigare haft, hjärtsjukdom.
- du har vätskeansamling kring lungan eftersom läkaren kan bestämma att ta bort vätskan före behandling med Pemetrexed medac.

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 medac

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

Tala särskilt om för din läkare om du använder något läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som t ex så kallade icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningsstid. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Pemetrexed medac 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.

Graviditet

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

Amning

Du ska inte amma under behandling med Pemetrexed medac. Rådfråga läkare om när det är säkert att börja amma igen efter avslutad behandling.

Fertilitet

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

Pemetrexed medac innehåller natrium

Pemetrexed medac 100 mg

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 mg injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pemetrexed medac 500 mg

Detta läkemedel innehåller 54 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 500 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 2,70 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Pemetrexed medac 1 000 mg

Detta läkemedel innehåller 108 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 1 000 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 5,40 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Pemetrexed medac

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

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

Då Pemetrexed medac 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 medac-infusionens slut. Infusionen av cisplatin pågår under cirka 2 timmar.

Vanligtvis får du infusionen en gång var tredje vecka.

Andra läkemedel

Kortikosteroider

Läkaren kommer att förskriva steroidtabletter (motsvarande 4 mg dexametason två gånger dagligen). Dessa tabletter ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Pemetrexed medac. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad på de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillägg

Läkaren kommer att förskriva en beredning av folsyra (vitamin) att tas genom munnen eller en multivitaminberedning innehållande folsyra (350-1 000 µg) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Pemetrexed medac. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den första dosen av Pemetrexed medac. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Pemetrexed medac-dosen. Du kommer också att få en vitamin B₁₂-injektion (1 000 µg) veckan före Pemetrexed medac-infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingsskurer med Pemetrexed medac). Vitamin B₁₂ och folsyra ges för att reducera de eventuella skadliga effekterna av behandlingen mot cancer.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

Följande biverkningar kan uppkomma under behandling med pemetrexed:

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 ögon vitan

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
Bröstmärta
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 (Bröstmärta orsakad av minskat blodflöde till hjärtat)
Hjärtinfarkt
Förträngning eller blockering av kranskärlen
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 epitelcellers (vilka bildar njurtubuli) död.

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 medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Upplöst läkemedel och infusionslösning: Läkemedlet ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp (2-8 °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 lokala föreskrifter.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexedhemipentahydrat).

Pemetrexed medac 500 mg: En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexedhemipentahydrat).

Pemetrexed medac 1 000 mg: En injektionsflaska innehåller 1 000 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexedhemipentahydrat).

Efter upplösning innehåller lösningen 25 mg/ml pemetrexed.

Övriga innehållsämnen är mannitol, saltsyra och natriumhydroxid, se avsnitt 2 "Pemetrexed medac innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pemetrexed medac är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska förpackat i en injektionsflaska med gummipropp.

Det är ett vitt till ljusgult pulver.

I förpackningen finns en injektionsflaska med 100, 500 eller 1 000 mg pemetrexed.

Innehavare av godkännande för försäljning

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tfn.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

Tillverkare

Synthon Hispania SL
C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Spanien
tfn.: +34 936401516
fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
67801 Blansko
Czech Republic
tfn.: +420 516 427 311
fax: +420 516 417 350

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tfn.: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

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 medac som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. Pemetrexed medac 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 medac 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.

Pemetrexed medac 1 000 mg:

Lös upp pulvret i varje injektionsflaska (1 000 mg) i 40 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml

(0,9 %) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.

Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul 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 pemetrexedlösning ska spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall 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 skall försiktighet iaktas 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.