

 17. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pemetrexed "Hexal", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31700

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 25 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatriumhemipentahydrat).

Hvert hætteglas med 4 ml indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatrium­hemipentahydrat).

Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatrium­hemipentahydrat).

Hvert hætteglas med 40 ml indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddinatrium­hemipentahydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder*

- 2,78 mg (0,12 mmol) natrium.

- 50 mg propylenglycol.

*Hvert hætteglas med 4 ml indeholder*

- 11,2 mg (0,5 mmol) natrium pr. hætteglas svarende til 0,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

- 200 mg propylenglycol.

*Hvert hætteglas med 20 ml indeholder*

- 55,6 mg (2,4 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

- 1000 mg propylenglycol.

*Hvert hætteglas med 40 ml indeholder*

- 111,2 mg (4,8 mmol) natrium, svarende til 6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

- 2000 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til gul eller grøngul opløsning.

Opløsningen er så godt som fri for partikler.

Koncentratets pH er 8,0-9,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Malignt pleuramesoteliom

Pemetrexed "Hexal" er indiceret til behandling af kemoterapinaive patienter med inoperabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med cisplatin.

Ikke-småcellet lungecancer

Pemetrexed "Hexal" er indiceret til behandling sammen med cisplatin, som 1. linje-behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

Pemetrexed "Hexal" er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, hos patienter, hvis sygdom ikke har vist progression umiddelbart efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Pemetrexed "Hexal" er indiceret som 2. linjes monoterapi til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (se pkt. 5.1).

Dette lægemiddel er kun til brug for voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Pemetrexed "Hexal" må kun administreres under tilsyn af en læge, som er kvalificeret i brugen af kemoterapi mod cancer.

Dosering

*Pemetrexed "Hexal" i kombination med cisplatin*

Den anbefalede dosis af Pemetrexed "Hexal" er 500 mg/m2 legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie. Den anbefalede dosis cisplatin er 75 mg/m2 legemsoverflade infunderet over 2 timer cirka 30 minutter efter afsluttet infusion af pemetrexed på den første dag i hver 21-dages-serie. Patienten skal have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter indgift af cisplatin. (Se også produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

*Pemetrexed "Hexal" givet alene*

Til patienter, der behandles for ikke-småcellet lungecancer efter tidligere behandling med kemoterapi, er den anbefalede dosis af Pemetrexed "Hexal" 500 mg/m2 legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie.

Præmedicineringsregime

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der indgives et kortikosteroid-præparat dagen før, på dagen for og dagen efter indgift af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat skal svare til 4 mg dexamethason indgivet oralt 2 gange dagligt (se pkt. 4.4).

For at mindske risikoen for toksicitet skal patienter, der er i behandling med pemetrexed, også have vitamintilskud (se pkt. 4.4). Patienter skal dagligt tage et oralt folsyretilskud eller en multivitamin indeholdende folsyre (350-1.000 mikrogram). Patienter skal indtage mindst fem doser folsyre i løbet af de sidste syv dage inden indgift af den første dosis pemetrexed, og doseringen skal fortsætte under hele behandlingsforløbet og i 21 dage efter indgift af den sidste dosis pemetrexed. Patienter skal også have en intramuskulær injektion af B12-vitamin (1.000 mikrogram) i ugen op til indgift af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje cyklus. De efterfølgende injektioner af B12-vitamin kan indgives samme dag som pemetrexed.

Monitorering

Patienter i behandling med pemetrexed, skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse af trombocyttal. Inden hver administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Før påbegyndelse af en kemoterapiserie skal patienter opfylde følgende parametre: Det absolutte neutrofiltal (ANC) skal være ≥ 1.500 celler/mm3, og trombocyttallet skal være ≥ 100.000 celler/mm3.

Kreatinin-clearance skal være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin skal være ≤ 1,5 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) skal være ≤ 3 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 gange den normale øvre grænseværdi er acceptabelt, hvis patientens lever er beskadiget af tumor.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer i begyndelsen af en efterfølgende serie skal baseres på hæmatologisk nadir eller den maksimale ikke-hæmatologiske toksicitet fra den foregående behandlingsserie. Behandlingen kan eventuelt udsættes, så der er tilstrækkelig tid til rekonvalescens. Efter rekonvalescens skal patienter efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af Pemetrexed "Hexal" som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

|  |
| --- |
| **Tabel 1 Dosisjustering for Pemetrexed "Hexal" (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – hæmatologisk toksicitet** |
| ANC-nadir < 500/mm3 og nadir for trombocytter ≥ 50.000/mm3 | 75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin) |
| Nadir for trombocytter < 50.000/mm3 uanset ANC-nadir | 75 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin) |
| Nadir for trombocytter < 50.000/mm3 med blødninga uanset ANC-nadir | 50 % af tidligere dosis (både pemetrexed og cisplatin) |

a Disse kriterier opfylder National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition på ≥ CTC-grad 2 blødning.

Hvis patienter udvikler ikke-hæmatologisk toksicitet ≥ grad 3 (undtagen neurotoksicitet), skal behandlingen med Pemetrexed "Hexal" seponeres, indtil patientens værdier er nået ned på eller under niveauet fra før behandlingen. Behandlingen bør genoptages i henhold til retningslinjerne i tabel 2.

|  |
| --- |
| **Tabel 2 Dosisjustering for Pemetrexed "Hexal" (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – ikke-hæmatologisk toksicitet a, b** |
|  | **Dosis af pemetrexed (mg/m2)** | **Dosis af cisplatin (mg/m2)** |
| Al toksicitet af grad 3 eller 4 undtagen mucositis | 75 % af tidligere dosis | 75 % af tidligere dosis |
| Alle tilfælde af diarré, der kræver indlæggelse (uanset grad) eller diarré af grad 3 eller 4. | 75 % af tidligere dosis | 75 % af tidligere dosis |
| Mucositis af grad 3 eller 4 | 50 % af tidligere dosis | 100 % af tidligere dosis |

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

b Undtagen neurotoksicitet

I tilfælde af neurotoksicitet er den anbefalede dosisjustering for Pemetrexed "Hexal" og cisplatin angivet i tabel 3. Patienten bør afbryde behandlingen, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

|  |
| --- |
| **Tabel 3 Dosisjustering for Pemetrexed "Hexal" (som enkeltstof eller i kombination) og cisplatin – neurotoksicitet** |
| **CTCa-grad** | **Dosis af pemetrexed (mg/m2)** | **Dosis af cisplatin (mg/m2)** |
| 0-1 | 100 % af tidligere dosis | 100 % af tidligere dosis |
| 2 | 100 % af tidligere dosis | 50 % af tidligere dosis |

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

Behandlingen med Pemetrexed "Hexal" skal afbrydes, hvis patienten efter to dosisreduktioner oplever hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 eller 4 eller omgående, hvis der observeres neurotoksicitet af grad 3 eller 4.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der er i kliniske studier ikke fundet tegn på, at patienter på 65 år eller ældre har forøget risiko for bivirkninger sammenlignet med patienter under 65 år. Der kræves ingen særlige dosisreduktioner ud over de, der anbefales til alle patienter.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at bruge Pemetrexed "Hexal" til malignt pleuramesoteliom og ikke-småcellet lungecancer i den pædiatriske population.

*Patienter med nedsat nyrefunktion (standardformel, der er udviklet af Cockcroft og Gault, eller glomerulær filtrationshastighed baseret på Tc99m-DPTA-serum-clearancemetoden)*

Pemetrexed udskilles primært uforandret via nyrerne. I kliniske studier krævede patienter med en kreatinin-clearance på ≥ 45 ml/min ingen særlige dosisjusteringer ud over de, der anbefales til alle patienter. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af pemetrexed til patienter med en kreatinin-clearance under 45 ml/min, og pemetrexed anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem ASAT, ALAT eller total-bilirubin og pemetrexeds farmakokinetik. Der er dog ikke foretaget specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion såsom bilirubin > 1,5 gange den normale øvre grænseværdi og/eller aminotransferase > 3,0 gange den normale øvre grænseværdi (uden forekomst af levermetastaser) eller > 5,0 gange den normale øvre grænseværdi (med forekomst af levermetastaser).

Administration

Pemetrexed Hexal er til intravenøs brug efter fortynding.

Pemetrexed "Hexal" skal administreres som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages serie. For information om sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af Pemetrexed "Hexal, og for instruktioner vedrørende fortynding af Pemetrexed "Hexal" før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

Samtidig brug af vaccination mod gul feber (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pemetrexed kan hæmme knoglemarvsfunktionen, hvilket kan ytre sig som neutropeni, trombocytopeni og anæmi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppression er normalt den dosisbegrænsende toksicitet. Under behandlingen skal patienten monitoreres for myelosuppression, og pemetrexed må ikke gives til patienter, før det absolutte neutrofiltal (ANC) igen er ≥ 1.500 celler/mm3, og trombocyttallet igen er ≥ 100.000 celler/mm3. Dosisreduktioner for efterfølgende serier baseres på ANC-nadir, trombocyttal og maksimal ikke-hæmatologisk toksicitet, som er observeret under den foregående serie (se pkt. 4.2).

Der blev observeret en mindre toksicitet og en reduktion i antallet af hæmatologiske og ikke- hæmatologiske toksiciteter af grad 3/4 såsom neutropeni, febril neutropeni og infektion med neutropeni af grad 3/4, når patienterne var i forbehandling med folsyre og B12-vitamin. Alle patienter, der skal behandles med pemetrexed, skal derfor bedes om at tage et profylaktisk tilskud af folsyre og B12-vitamin for at reducere den behandlingsrelaterede toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om hudreaktioner hos patienter, som ikke modtog forbehandling med et kortikosteroidpræparat. Forbehandling med dexamethason (eller tilsvarende) kan reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner (se pkt. 4.2).

Der er ikke foretaget studier med tilstrækkeligt mange patienter med en kreatinin-clearance på under 45 ml/min. Pemetrexed anbefales derfor ikke til patienter med en kreatinin-clearance på < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance på 45-79 ml/min) skal undgå at tage non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre (>1,3 g daglig) i mindst 2 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens, som er egnet til behandling med pemetrexed, skal behandling med NSAID-præparater med en lang halveringstid afbrydes mindst 5 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om alvorlige nyrepåvirkninger, inklusive akut nyresvigt, med pemetrexed både som eneste lægemiddel, og når det blev brugt i kombinationsbehandling med andre cytostatika. Mange af de patienter, der oplevede disse bivirkninger, havde underliggende risikofaktorer for udvikling af nyrepåvirkninger inklusive dehydrering, tidligere hypertension eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus og renal tubulær nekrose blev også indberettet efter markedsføring af lægemidlet både med pemetrexed alene og i kombination med andre cytostatika. De fleste af disse bivirkninger forsvandt efter seponering af pemetrexed. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for akut tubulær nekrose, nedsat nyrefunktion og tegn og symptomer på nefrogen diabetes insipidus (f.eks. hypernatriæmi).

Effekten af ekstracellulærvæske, såsom pleuraeffusion eller ascites, på pemetrexed er ikke fuldt defineret. Et pemetrexed fase 2-studie med 31 patienter med solide tumorer og stabil ekstracellulærvæske viste ingen forskel i pemetrexeds dosis-normaliserede plasmakoncentrationer eller clearance sammenlignet med patienter uden ekstracellulære væskeansamlinger. Derfor bør drænage af ekstracellulære væskeansamlinger inden behandling med pemetrexed overvejes, men er muligvis ikke nødvendig.

Grundet den gastrointestinale toksicitet af pemetrexed i kombinationsbehandling med cisplatin forekommer der observationer på svær dehydrering. Patienter skal derfor have modtaget passende antiemetisk behandling og relevant hydrering inden og/eller efter behandlingen.

Under kliniske studier med pemetrexed er der ikke almindeligt rapporteret om svære kardiovaskulære hændelser herunder myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser sædvanligvis når pemetrexed gives i kombination med et andet cytotoksisk lægemiddelstof. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er observeret, havde allerede kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.8).

Svækkelse af immunsystemet er almindelig hos kræftpatienter. Som et resultat heraf frarådes samtidig indgift af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have skadelige genetiske virkninger. Det frarådes, at kønsmodne mænd gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen. Det anbefales at anvende prævention eller afholde sig fra seksuelt samkvem. På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under behandlingen med pemetrexed og i 6 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret om tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som fik strålebehandling enten før, under eller efter behandling med pemetrexed. Man skal være særlig opmærksom ved disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved brug af andre radiosensibiliserende stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af radiation recall hos patienter, som uger eller år forinden har modtaget strålebehandling.

Pemetrexed "Hexal" 100 mg (hætteglas med 4 ml)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 200 mg propylenglycol pr. hætteglas.

Pemetrexed "Hexal" 500 mg (hætteglas med 20 ml)

Dette lægemiddel indeholder 55,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 1000 mg propylenglycol pr. hætteglas.

Pemetrexed "Hexal" 1000 mg (hætteglas med 40 ml)

Dette lægemiddel indeholder 111,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 6 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 2000 mg propylenglycol pr. hætteglas.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pemetrexed udskilles primært uforandret gennem nyrerne ved tubulær sekretion og i mindre grad ved glomerulær filtration. Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglycosid, loop- diuretika, platinforbindelser, ciclosporin) kan resultere i forsinket clearance af pemetrexed. Denne kombination skal anvendes med forsigtighed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig indgivelse af præparater, som også udskilles tubulært (f.eks. probenecid, penicillin), kan resultere i en forsinket clearance af pemetrexed. Der skal udvises forsigtighed, når disse stoffer bruges i kombination med pemetrexed. Patientens kreatinin-clearance skal om nødvendigt monitoreres nøje.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1600 mg/dag) og acetylsalicylsyre i høje doser (≥ 1,3 g daglig) nedsætte udskillelsen af pemetrexed, og dermed øge forekomsten af bivirkninger relateret til pemetrexed. Der skal derfor udvises forsigtighed ved indgift af højere doser af NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre samtidig med pemetrexed hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance 45-79 ml/min) bør samtidig administration af pemetrexed og NSAID-præparater (for eksempel ibuprofen) eller acetylsalicylsyre i højere doser undgås 2 dage inden, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4).

Da der ikke foreligger data om potentielle interaktioner mellem pemetrexed og NSAID-præparater med længere halveringstid, såsom piroxicam og rofecoxib, skal behandling med disse afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter indgift af pemetrexed (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af NSAID-præparater er nødvendig, skal patienterne følges nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at pemetrexed ikke burde forårsage en klinisk signifikant inhibition af den metaboliske clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Interaktioner, der er fælles for alle cytotoksiske stoffer

På grund af den forøgede risiko for trombotiske komplikationer hos cancerpatienter anvendes anti- koagulationsbehandling ofte til disse patienter. Den høje intra-individuelle variation i koagulations- status under sygdomsforløb og risikoen for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Følgende samtidig brug er kontraindiceret

Gul feber vaccine: Risiko for generel vaccine sygdom med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Følgende samtidig brug frarådes

Levende svækkede vacciner (med undtagelse af gul feber, for hvilken samtidig brug er kontraindiceret): risiko for systemisk sygdom med mulig dødelig udgang. Risikoen øges hos patienter, som i forvejen har et svækket immunforsvar på grund af deres tilgrundliggende sygdom. Brug en inaktiveret vaccine, hvis muligt (poliomyelitis) (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention under behandling med pemetrexed og i 6 måneder efter endt behandling.

Det tilrådes, at kønsmodne mænd bruger effektiv prævention og ikke gør en kvinde gravid under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pemetrexed til gravide kvinder, men ligesom andre anti-metabolitter formodes pemetrexed at kunne forårsage alvorlige misdannelser, hvis det indgives under graviditeten. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pemetrexed må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt og kun efter nøje vurdering af moderens behov og risikoen for fostret (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om pemetrexed udskilles i human mælk, og en påvirkning af ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pemetrexed se pkt. 4.3).

Fertilitet

På grund af risikoen for, at behandling med pemetrexed kan forårsage irreversibel infertilitet, rådes mandlige patienter til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af påvirkningen af evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er dog blevet rapporteret, at pemetrexed kan forårsage træthed. Patienten skal derfor advares mod at køre bil eller betjene maskiner, hvis han/hun oplever træthed.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger relateret til pemetrexed ved både monoterapi og kombinationsbehandling, er knoglemarvssuppression med anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni samt gastrointestinal toksicitet med anoreksi, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, pharyngitis, mucositis og stomatitis. Andre bivirkninger omfatter renal toksicitet, forhøjede aminotransferaser, alopeci, træthed, dehydrering, udslæt, infektion/sepsis og neuropati. Sjældne bivirkninger omfatter Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Bivirkningstabel

Tabel 4 viser bivirkninger, uanset kausalitet, ved brug af pemetrexed som monoterapi eller i kombination med cisplatin fra de pivotale registreringsstudier (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og efter markedsføring.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppigheden: meget almindelig: ≥ 1/10; almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10; ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100; sjælden: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000; meget sjælden: < 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 4. Hyppighed for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI** **(pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed og cisplatin versus gemcitabin og cisplatin, JMCH (pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed plus den bedste understøttende pleje versus placebo plus den bedste understøttende pleje) og efter markedsføringen.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-system-organklasse**  | **Meget** **almindelig** | **Almindelig** | **Ikke** **almindelig** | **Sjælden** | **Meget** **sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | InfektionaFaryngitis | Sepsisb |  |  | Dermo-hypodermitis |  |
| Blod og lymfesystem | NeutropeniLeukopeniNedsat hæmo-globin  | Febril neutropeniNedsat trombocyt-tal | Pancytopeni | Auto-immun hæmolytisk anæmi |  |  |
| Immun-systemet |  | Hypersensitivitet |  | Ana-fylaktisk shock |  |  |
| Meta-bolisme og ernæring |  | Dehydrering |  |  |  |  |
| Nerve-systemet |  | Smags-forstyrrelserPerifer motorisk neuropatiPerifer sensorisk neuropati Svimmelhed | Cerebro-vaskulær hændelseIskæmisk apopleksiIntrakraniel blødning |  |  |  |
| Øjne |  | Konjunk-tivitisTørre øjneØget tåresekretionKeratocon-junctivitis sicca Øjenlågs-ødemØjen-Okulære overfladelidelser |  |  |  |  |
| Hjerte |  | HjertesvigtArytmi | AnginaMyokar-dieinfarktKoronar-arterie-sygdom Supra-ventrikulær arytmi |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Perifer iskæmic |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | LungeemboliInterstitiel pneumonitisbd |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | StomatitisAnoreksiOpkastningDiarréKvalme | DyspepsiForstoppelseAbdominalsmerter | Rektal blødningGastro-intestinal blødningIntestinal perforationØsofagitisColitise |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | ALAT-forhøjelseASAT-forhøjelse |  | Hepatitis |  |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt Hudafskalning | Hyper-pigmenteringPruritusErythema multiformeAlopeciUrticaria |  | Erythem | Stevens-Johnsons syndrombToksisk epidermal nekrolysebPemfigoidBulløs dermatitisErhvervet epidermolysis bullosaErytematøst ødemfPseudo-cellulitisDermatitisEksemPrurigo |  |
| Nyrer og urinveje | Nedsat kreatinin-clearanceForhøjet kreatinin i blodete | NyresvigtNedsat glomerulær filtrations-hastighed |  |  |  | Nefrogen diabetes insipidusRenal tubulær nekrose |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed | Feber Smerte Ødem BrystsmerterSlimhinde-inflammation |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet gamma-glutamyl-transferase |  |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer  |  |  | Stråleinduceret øsofagitisStråleinduceret pneumonitis | Recall-fænomen |  |  |

a med og uden neutropeni

b i nogle tilfælde dødelig

c i nogle tilfælde førende til nekrose i ekstremiteter

d med respirationsinsufficiens

e kun set i kombination med cisplatin

f hovedsageligt i underekstremiteterne

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

De rapporterede symptomer ved overdosering omfattede neutropeni, anæmi, trombocytopeni, mucositis, sensorisk polyneuropati og udslæt. De forventede komplikationer ved overdosering omfattede knoglemarvshæmning, som ytrede sig ved neutropeni, trombocytopeni og anæmi. Derudover kan der optræde infektion med eller uden feber, diarré og/eller mucositis. Hvis der er mistanke om overdosering, skal patienten monitoreres med blodtællinger og eventuelt i understøttende behandling. Til afhjælpning af en overdosering af pemetrexed bør det overvejes at anvende kalciumfolinat/folsyre.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: folsyreanaloger. ATC-kode: L 01 BA 04.

Pemetrexed er et bredspektret anti-cancer-antifolat, som virker ved at forstyrre de centrale folatafhængige metaboliske processer, der er afgørende for celledannelsen.

*In vitro*-forsøg har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamid-ribonucleotidformyltransferase (GARFT), som er folatafhængige nøgleenzymer i forbindelse med *de novo*-biosyntesen af thymidin og purinnukleotider.

Pemetrexed transporteres ind i cellerne både via to proteintransportsystemer: den reducerede folatbærer og membranens folatbindingsprotein. Når pemetrexed er trængt ind i cellen, omdannes det hurtigt til polyglutamatformer via enzymfolylpolyglutamatsyntetase.

Polyglutamatformerne forbliver i cellerne og fungerer som endnu mere potente hæmmere af TS og GARFT. Polyglutamation er en tids- og koncentrationsafhængig proces, som primært finder sted i tumorceller og i mindre grad i normalt væv. Polyglutamerede metabolitter har en forøget intracellulær halveringstid, hvilket resulterer i en forlænget virkning af lægemidlet i maligne celler.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder pemetrexed, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved de godkendte indikationer (se pkt. 4.2).

Klinisk virkning

*Mesoteliom*

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3-multicenterstudie med pemetrexed sammen med cisplatin *versus* cisplatin alene til patienter, der ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som led af malignt pleuramesoteliom, viste, at de patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde en klinisk meningsfuld længere median-levetid på 2,8 måneder end patienter, som kun blev behandlet med cisplatin.

I løbet af studiet blev patienternes behandling suppleret med et lavdosistilskud af folsyre og B12-vitamin for at mindske toksiciteten. Den primære analyse af dette studie blev udført på en population bestående af alle de patienter, som var randomiseret til en behandlingsarm, og som modtog studiemedicinen (randomiseret og behandlet). Der blev udført en undergruppeanalyse af de patienter, som fik et folsyre- og B12-vitamintilskud under hele studieforløbet (fuldt tilskud). Resultaterne af disse effektanalyser er vist i nedenstående tabel.

**Tabel 5. Effekt af pemetrexed sammen med cisplatin *versus* cisplatin alene til patienter med malignt pleuramesoteliom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Randomiseret og behandlet patienter** | **Fuldt tilskud****patienter** |
| **Effektparameter** | **Pemetrexed/ cisplatin****(N=226)** | **Cisplatin****(N=222)** | **Pemetrexed/ cisplatin****(N=168)** | **Cisplatin****(N=163)** |
| Median overlevelse (måneder)(95 % CI) | 12,1(10,0-14,4) | 9,3(7,8-10,7) | 13,3(11,-14,9) | 10,0(8,4-11,9) |
| Log Rank p-værdia | 0,020 | 0,051 |
| Median tid til tumorprogression (måneder)(95 % CI) | 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-værdia | 0,001 | 0,008 |
| Tid til behandlingssvigt (måneder)(95 % CI) | 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-værdia | 0,001 | 0,001 |
| Samlet respons rateb(95 % CI) | 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-værdia | < 0,001 | < 0,001 |

Forkortelse: CI = konfidensinterval.

a p-værdi henviser til sammenligning mellem arme.

b I pemetrexed/cisplatin-armen, randomiseret og behandlet (n = 225) og fuldt tilskud (n = 167).

Ved hjælp af lungecancersymptomskalaen blev der påvist en statistisk signifikant bedring af de klinisk relevante symptomer (smerte og dyspnø) i forbindelse med malignt pleuramesoteliom i pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) *versus* armen med cisplatin alene (218 patienter). Der blev også observeret en signifikant forskel ved test af lungefunktionen. Spredningen mellem behandlingsarmene viste sig ved en forbedring af lungefunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen og en med tiden dårligere lungefunktion i kontrolarmen.

Der foreligger en begrænset mængde data for de patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev behandlet med pemetrexed alene. Pemetrexed i en dosis på 500 mg/m2 blev undersøgt som enkeltstof- behandling til 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi. Den samlede responsrate var 14,1 %.

*NSCLC, 2. linje-behandling*

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie med pemetrexed *versus* docetaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (ikke-småcellet lungekræft), der tidligere var behandlet med kemoterapi, har vist en median-overlevelsestid på 8,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pemetrexed (intent-to-treat-population n = 283), og 7,9 måneder for patienter, som blev behandlet med docetaxel (ITT n = 288). Forudgående kemoterapi inkluderede ikke pemetrexed. En analyse af virkningen på NSCLCs histologi for behandlingens virkning på overlevelse var til fordel for pemetrexed *versus* docetaxel bortset fra cancerformer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n=399; 9,3 *versus* 8,0 måneder, justeret HR= 0,78; 95 % CI= 0,61-1,00; p= 0,047) og til fordel for docetaxel for carcinom af pladeepitelceller (n= 172; 6,2 *versus* 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 % CI= 1,08- 2,26; p= 0,0018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret fase 3 kontrolleret studie tyder på, at effektdata (total overlevelse, progressionsfri overlevelse) for pemetrexed er sammenlignelig for patienter, som tidligere er behandlet med docetaxel (n=41), og patienter, som ikke tidligere har fået docetaxelbehandling (n = 540).

**Tabel 6. Effekt af pemetrexed *versus* docetaxel mod NSCLC – ITT-population**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Overlevelsestid (måneder)*** Median (m)
* 95 % CI for median
* HR
* 95 % CI for HR
* p-værdi for non-inferioritet (HR)
 | (n=283)8,3(7,0-9,4) | (n=288)7,9(6,3-9,2) |
| 0,99(0,82-1,20)0,226 |
| **Progressionsfri overlevelse (måneder)*** Median
* HR (95 % CI)
 | (n=283)2,9 | (n=288)2,9 |
| 0,97 (0,82-1,16) |
| **Tid til behandlingssvigt (TTTF – måneder)*** Median
* HR (95 % CI)
 | (n=283)2,3 | (n=288)2,1 |
| 0,84 (0,71-0,997) |
| **Respons** (n: kvalificeret til respons)* Responsrate (%) (95 % CI)
* Stabil sygdom (%)
 | (n=264)9,1 (5,9-13,2)45,8 | (n=274)8,8 (5,7-12,8)46,4 |

Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = hazard-ratio; ITT = intent to treat; n = samlet populationsstørrelse.

*NSCLC, 1. linje-behandling*

Et randomiseret, åbent, fase 3-multicenterstudie af pemetrexed plus cisplatin mod gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi, med lokalt fremskreden eller metastatisk (fase IIIb eller IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) viste, at pemetrexed plus cisplatin (Intent-To-Treat [ITT] population n=862) mødte dets primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n=863) på total overlevelse (justeret hazard ratio 0,94; 95 % CI = 0,84-1,05). Alle patienter, der var inkluderet i dette studie havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1.

De primære effektanalyser var baseret på ITT-populationen. Følsomhedsanalyser af hovedvirkningens endepunkter blev også bedømt ud fra den protokolkvalificerede (PQ) population. Effektanalyser med brug af PQ-populationen er konsistente med analyser for ITT-populationen og understøtter non-inferiøriteten af AC mod GC.

Progressionsfri overlevelse (PFS) og størrelsen af det totale respons var ens mellem de to behandlingsarme: middel PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin mod 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret hazard ratio 1.04; 95 % CI = 0,94-1,15) og det totale respons var 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) for Pemetrexed plus cisplatin mod 28,2 % (95 % CI = 25,0-31,4) for gemcitabin plus cisplatin. PFS-data blev delvist bekræftet af en uafhængig undersøgelse (400/1725 patienter blev randomiseret og udvalgt til undersøgelsen).

Analysen af indvirkningen på NSCLC-histologien for total overlevelse viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi, se nedenstående tabel.

**Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin modgemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke-småcellet lungecancer – ITT-population og histologiske undergrupper**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ITT-population og histologiske undergrupper** | **Median overlevelse i måneder****(95 % CI)** | **Justeret hazard ratio (HR) (95 % CI)** | **Superioritet p-værdi** |
| **Pemetrexed + cisplatin** | **Gemcitabin + cisplatin** |
| ITT-population(n = 1725) | 10,3(9,8-11,2) | n = 862 | 10,3(9,6-10,9) | n = 863 | 0,94a(0,84-1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinom(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 |
| Store celler(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 |
| Pladeepitelceller(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: CI = konfidensinterval; ITT = intent-to-treat; n = samlet populationsstørrelse.

a Statistisk signifikans for non-inferioritet med hele konfidensintervallet for HR pænt under 1,17645 for non-inferioritet-margin (p <0,001).

**Kaplan Meier kurver over overlevelse (OS, overall survival) efter histologi**



 AC=Pemetrexed+Cisplatin

Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed plus cisplatin inden for de histologiske undergrupper.

Patienter, der blev behandlet med pemetrexed og cisplatin, havde brug for færre transfusioner (16,4 % mod 28,9 %; p<0,001), transfusioner af røde blodlegemer (16,1 % mod 27,3 %; p<0,001) og blodpladetransfusioner (1,8 % mod 4,2 %; p=0,002). Patienterne behøvede ligeledes mindre erythropoietin/darbopoietin (10,4 % mod 18,1 %, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % mod 6,1 %; p=0,004) og midler med jern (4,3 5 mod 7,0 %; p=0,021).

*NSCLC, vedligeholdelsesbehandling*

*JMEN*

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (JMEN) sammenlignede virkning og sikkerhed af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC) (n = 441) med placebo plus BSC (n = 222) hos patienter med lokalt fremskreden (trin IIIB) eller metastatisk (trin IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke fik bedring efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af cisplatin eller carboplatin sammen med gemcitabin, paclitaxel eller docetaxel. 1. linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, som var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra tidspunktet for randomisering efter gennemført 1. linje-(induktions) behandling. Patienterne fik i gennemsnit 5 serier vedligeholdelsesbehandling af pemetrexed og 3,5 serier af placebo. I alt gennemførte 213 (48,3 %) patienter ≥ 6 serier og i alt 103 (23,4 %) ≥10 serier med pemetrexed.

Studiet mødte dets primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-delen i forhold til placebodelen (n = 581, en uafhængig overvåget population, gennemsnit på henholdsvis 4 måneder og 2 måneder) (hazard ratio = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Den uafhængige undersøgelse af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Den gennemsnitlige overlevelse (OS, overall survival) for den totale population (n = 663) var 13,4 måneder for pemetrexed-delen og 10,6 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,79 (95 % CI = 0,65- 0,95; p = 0,01192).

I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC´s histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 430, uafhængig overvåget population) var middel PFS 4,4 måneder for pemetrexed-delen og 1,8 måneder for placebodelen, hazard ratio = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60; p=0,00001. Den gennemsnitlige OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-delen og 10,3 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,70, 95 % CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Ved at inkludere induktionsfasen blev middel OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-delen og 13,6 måneder for placebodelen (hazard ratio=0,71, 95 % CI = 0,56 – 0,88, p=0,002).

PFS og OS resultaterne hos patienter med pladecellehistologi tydede ikke på nogen fordel for pemetrexed i forhold til placebo.

Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen for pemetrexed inden for de histologiske undergrupper.

**JMEN: Kaplan Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Pemetrexed *versus* placebo hos patienter med NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller**

Progressionsfri overlevelse Total overlevelse (OS)



Progressionsfri periode (måneder) Overlevelsesperiode (måneder)

PARAMOUNT

Et multi-center, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelses­behandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, Best Supportive Care) (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, som ikke progredierede efter 4 serier med 1. linje-dubletbehandling bestående af pemetrexed i kombination med cisplatin. Ud af de 939 patienter, som blev behandlet med pemetrexed og cisplatin i induktionsfasen, blev 539 patienter randomiseret til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed eller placebo. 44,9 % af de randomiserede patienter havde komplet/partielt respons, og 51,9 % af de randomiserede patienter havde respons i form af stabil sygdom på pemetrexed og cislatin induktionsbehandling. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median-tiden fra start af pemetrexed og cisplatin-induktionsbehandling til start af vedligeholdelsesbehandling var 2,96 måneder i både pemetrexed- og placeboarmen. De randomiserede patienter fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter fuldførelse af 1. linje-behandlingen (induktionsbehandlingen). Median var 4 serier af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og 4 serier med placebo. I alt fuldførte 169 patienter (47,1 %) ≥ 6 serier af vedligeholdelsesbehandlingen med pemetrexed, hvilket svarer til mindst 10 komplette serier pemetrexed.

Studiets primære endepunkt blev mødt og viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen over for placebo-armen (n = 472, uafhængigt evalueret population; median på henholdsvis 3,9 måneder og 2,6 måneder) (hazard ratio = 0,64; 95 % CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Den uafhængige evaluering af patienternes skanninger bekræftede investigatorernes vurdering af PFS. Investigatorernes mediane PFS-vurdering for de randomiserede patienter var 6,9 måneder for pemetrexed-armen og 5,6 måneder for placebo-armen (hazard ratio = 0,59; 95 % CI = 0,47-0,74) målt fra start af pemetrexed og cisplatin førstelinje-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk superior i forhold til placebo med hensyn til total overlevelse (median 13,9 måneder *versus* 11,0 måneder, hazard ratio = 0,78; 95 % CI=0,64-0,96; p=0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af den totale overlevelse var 28,7 % af patienterne i pemetrexed-armen i live eller kunne ikke følges op *versus* 21,7 % i placebo-armen. Den relative behandlingseffekt af pemetrexed var internt konsistent imellem undergrupperne (inklusive sygdomsstadie, induktionsrespons, ECOG performancestatus, rygestatus, køn, histologi og alder) og svarende til det, som blev observeret i analyserne for den ikke-justerede totale overlevelse og progressionsfrie overlevelse. Den 1-årige og 2- årige overlevelsesrate for patienterne i behandling med pemetrexed var henholdsvis 58 % og 32 % sammenlignet med 45 % og 21 % for patienterne i placebo-behandling. Målt fra starttidspunktet for pemetrexed plus cisplatin førstelinje-induktionsbehandling var den mediane overlevelse 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placebo-armen (hazard ratio= 0,78, 95 % CI= 0,64-0,96). 64,3 % af pemetrexed-patienterne og 71,7 % af placebo-patienterne fik behandling efter studiet.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS, overall survival) for pemetrexed-induktionsbehandling efterfulgt af pemetrexed-vedligeholdelsesbehandling *vs*. placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller (målt fra randomiseringen)**

Progressionsfri overlevelse Total overlevelse (OS)



Sikkerhedsprofilerne for vedligeholdelsesbehandlingen med pemetrexed var sammenlignelig i de to studier JMEN og PARAMOUNT.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pemetrexeds farmakokinetiske egenskaber efter enkeltstofadministration er blevet vurderet hos 426 cancerpatienter med forskellige typer massive tumorer i doser på 0,2-838 mg/m2 infunderet over 10 minutter. Pemetrexed har et steady state-fordelingsvolumen på 9 l/m2. *In vitro*-forsøg tyder på, at omtrent 81 % bindes til plasmaproteiner. Bindingen blev ikke bemærkelsesværdigt påvirket af varierende grader af nedsat nyrefunktion. Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Pemetrexed udskilles primært med urinen, og 70-90 % af den indgivne dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter indgift. *In vitro*-studier indikerer, at pemetrexed udskilles ved aktiv sekretion via OAT3 (organisk anion-transporter). Pemetrexeds samlede systemiske clearance er 91,8 ml/min, og halveringstiden i plasma er 3,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance på 90 ml/min). Der er en moderat variation i clearance blandt patienterne på 19,3 %. Pemetrexeds samlede systemiske eksponering (AUC) og maksimale plasma-koncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingscykler.

De farmakokinetiske egenskaber for pemetrexed påvirkes ikke af samtidig indgivelse af cisplatin. Oral folsyre og intramuskulært tilskud af B12-vitamin påvirker ikke pemetrexeds farmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Indgift af pemetrexed til gravide mus resulterede i lavere føtal levedygtighed, lavere føtal fødselsvægt, ufuldstændig forbening af visse skeletstrukturer og ganespalte.

Indgift af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsatte fertilitetsrater og testikelatrofi. Der blev set en påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminiferous epithelium) i et studie udført i beaglehunde, der fik intravenøse bolus injektioner i 9 måneder. Dette tyder på, at pemetrexed kan nedsætte fertiliteten hos hanner. Fertiliteten hos hunner blev ikke undersøgt.

Pemetrexed var hverken mutagent i *in vitro*-testen for kromosomafvigelse hos kinesiske hamstere eller i Ames-testen. Pemetrexed har vist sig at være clastogent hos mus i *in vivo*-mikronukleustesten.

Der er ikke foretaget studier til klarlæggelse af pemetrexeds mulige karcinogene effekt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumthiosulfatpentahydrat (E539)

Propylenglycol (E1520)

Saltsyre (til pH-justering))

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Pemetrexed er fysisk inkompatibelt med fortyndinger, der indeholder calcium, heriblandt Ringers laktat og Ringers væske.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Ubrudt hætteglas

2 år.

Efter første åbning

Lægemidlet skal anvendes øjeblikkeligt. Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres.

Efter fortynding

*100 mg hætteglas*

Den fortyndede infusionsopløsning har vist sig at være stabil i 3 dage opbevaret ved 2-8 °C, beskyttet mod lys.

*500 mg og 1000 mg hætteglas*

Den fortyndede infusionsopløsning har vist sig at være stabil i 7 dage ved rumtemperatur og i 14 dage opbevaret ved 2-8 °C, beskyttet mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og opbevaringsforhold inden anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ubrudt hætteglas

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter første åbning og efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, farveløst, type I hætteglas med en bromobutylgummiprop og aluminiumkapsel med forsegling af lyseblå plast (flip-off).

Hvert hætteglas indeholder 4 ml, 20 ml eller 40 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas (med eller uden sleeving).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Pemetrexed opløsninger er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytostatika.*

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas af Pemetrexed "Hexal". Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at indgive den angivne mængde.
3. Den passende mængde pemetrexed-koncentrat skal fortyndes til 100 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske (uden konserveringsmiddel) eller med 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske (uden konserveringsmiddel) og indgives som intravenøs infusion over 10 minutter.
4. Pemetrexed infusionsopløsninger, der er forberedt som angivet ovenfor, er kompatible med indgivelsessæt og dropposer belagt med polyolefin.
5. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.

**Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og administration**

Som med et hvilket som helst andet potentielt toksisk lægemiddel til behandling af kræft skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af infusionsopløsninger af pemetrexed. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsning kommer i kontakt med slimhinderne, skal de skylles grundigt med vand. Pemetrexed er ikke blæretrækkende. Der findes ikke en specifik modgift mod ekstravasation af pemetrexed. Der er kun rapporteret enkelte tilfælde af ekstravasation af pemetrexed, som investigatoren ikke betragtede som alvorlige. Som med andre ikke- blæretrækkende stoffer skal eventuel ekstravasation håndteres i henhold til lokal standardpraksis.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62982

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. september 2024