

23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32561

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed "Viatris"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml koncentrat indeholder 25 mg pemetrexed (som pemetrexeddiarginin)

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pemetrexed (som pemetrexed­diarginin).

Et hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg pemetrexed (som pemetrexed­diarginin).

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1000 mg pemetrexed (som pemetrexed­diarginin).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 140 mg propylenglycol i hvert hætteglas med 4 ml, hvilket svarer til 35 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder 700 mg propylenglycol i hvert hætteglas med 20 ml, hvilket svarer til 35 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder 1400 mg propylenglycol i hvert hætteglas med 40 ml, hvilket svarer til 35 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til let gul til brun, brungul eller grøngul opløsning.

Koncentratet har en pH-værdi på 8,3-9,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Malignt pleuramesoteliom

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

Ikke‑småcellet lungecancer

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

*Pemetrexed "Viatris" i kombination med cisplatin*

Den anbefalede dosis af Pemetrexed "Viatris" er 500 mg/m2 legemsoverflade administreret som intravenøs (i.v.) infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21‑dages-serie. Den anbefalede dosis cisplatin er 75 mg/m2 legemsoverflade givet som infusion over to 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 administration af cisplatin (se også produktresuméet for cisplatin for at få specifikke oplysninger om dosering).

*Pemetrexed "Viatris" som enkeltstof*

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

*Præmedicineringsregime*

For at reducere incidensen og sværhedsgraden af hudreaktioner bør der gives et kortikosteroidpræparat dagen før, på dagen for og dagen efter administration af pemetrexed. Dette kortikosteroidpræparat bør svare til 4 mg dexamethason administreret oralt to 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 et multivitaminpræparat indeholdende folsyre (350-1000 mikrogram). Patienter skal tage mindst fem doser folsyre i løbet af de seneste syv dage inden administration af den første dosis pemetrexed, og doseringen skal fortsætte under hele behandlingsforløbet og i 21 dage efter administration af den sidste dosis pemetrexed. Patienter skal også have en intramuskulær injektion af B12‑vitamin (1000 mikrogram) i ugen op til administration af den første dosis pemetrexed og herefter én gang hver tredje serie. De efterfølgende injektioner af B12‑vitamin kan administreres samme dag som pemetrexed.

*Monitorering*

Patienter i behandling med pemetrexed bør før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse af trombocyttal. Inden hver administration af kemoterapi bør 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 ≥ 1500 celler/mm3, og trombocyttallet bør være ≥ 100.000 celler/mm3.

Kreatinin-clearance bør være ≥ 45 ml/min.

Total-bilirubin bør være ≤ 1,5 gange den normale øvre grænseværdi. Alkalisk fosfatase (AP), aspartataminotransferase (ASAT eller SGOT) og alaninaminotransferase (ALAT eller SGPT) bør 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 bør 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 bør patienter efterbehandles ud fra retningslinjerne i tabel 1, 2 og 3, der gælder for brug af Pemetrexed "Viatris" som enkeltstof eller i kombination med cisplatin.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel 1 – Dosisjustering for pemetrexed** **(som enkeltstof eller i kombination) og**  **cisplatin – hæmatologiske toksiciteter** | |
| 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) definitionen på ≥ CTC grad 2‑blødning.

Hvis patienter udvikler ikke-hæmatologisk toksicitet ≥ grad 3 (undtagen neurotoksicitet), bør behandlingen med Pemetrexed "Viatris" 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** **(som enkeltstof eller i kombination) og**  **cisplatin– ikke-hæmatologisk toksiciteta,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 hospitalsindlæggelse (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 v2.0; NCI 1998)

b Undtagen neurotoksicitet

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 3 – Dosisjustering for pemetrexed (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 v2.0; NCI 1998)

Behandlingen med Pemetrexed "Viatris" bør 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 dem, der anbefales til alle patienter.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Pemetrexed "Viatris" hos den pædiatriske population til indikationen malignt pleuramesoteliom og ikke‑småcellet lungecancer.

*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 frarådes derfor til disse patienter (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) 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

For sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af Pemetrexed "Viatris", se pkt. 6.6.

Pemetrexed "Viatris" er til intravenøs anvendelse. Pemetrexed "Viatris" skal administreres som en intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21‑dages serie.

For instruktioner om fortynding af Pemetrexed "Viatris" 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 manifestere sig som neutropeni, trombocytopeni og anæmi (eller pancytopeni) (se pkt. 4.8). Myelosuppression er normalt den dosisbegrænsende toksicitet. Under behandlingen bør 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 frarådes derfor 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) bør undgå at tage non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater) såsom ibuprofen og acetylsalicylsyre (> 1,3 g dagligt) i mindst 2 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.5).

Hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens, som er egnet til behandling med pemetrexed, bør behandling med NSAID-præparater med en lang halveringstid afbrydes mindst 5 dage før, på dagen for og i mindst 2 dage efter administration 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 massive 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 administration af levende svækkede vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pemetrexed kan have genetisk skadelige 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 behandlingens afslutning (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret om tilfælde af stråleinduceret pneumonitis hos patienter, som fik strålebehandling enten før, under eller efter behandling med pemetrexed. Man bør være særlig opmærksom ved disse patienter, og der skal 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.

**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 bør anvendes med forsigtighed. Patientens kreatinin-clearance bør om nødvendigt monitoreres nøje.

Samtidig administration af pemetrexed og OAT3-hæmmere (organisk anion-transporter 3)(f.eks. probenecid, penicillin, protonpumpehæmmere (PPI)) resulterer i en forsinket clearance af pemetrexed. Der bør udvises forsigtighed, når disse stoffer bruges i kombination med pemetrexed.

Hos patienter med en normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min) kan høje doser af non‑steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater såsom ibuprofen > 1.600 mg/dag) og acetylsalicylsyre i høje doser (≥ 1,3 g dagligt) nedsætte udskillelsen af pemetrexed og dermed øge forekomsten af bivirkninger relateret til pemetrexed. Der bør derfor udvises forsigtighed ved administration 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 administration 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, bør behandling med disse afbrydes hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens mindst 5 dage før, på behandlingsdagen og i mindst 2 dage efter administration af pemetrexed (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af NSAID-præparater er nødvendig, bør patienterne følges nøje for toksicitet, især myelosuppression og gastrointestinal toksicitet.

Pemetrexed gennemgår en begrænset metabolisering i leveren. Resultaterne af *in vitro*-studier 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 generaliseret vaccinesygdom 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**

Fertile kvinder/kontraception til mænd og kvinder

Pemetrexed kan have genetisk skadelige virkninger. Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandling med pemetrexed og i 6 måneder efter behandlingens afslutning. 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 foreligger ingen data fra anvendelse af pemetrexed til gravide kvinder, men ligesom andre anti-metabolitter formodes pemetrexed at kunne forårsage alvorlige misdannelser, hvis det administreres under graviditeten. Dyreforsøg har påvist 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 det ammede barn 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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 bør 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, faryngitis, 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.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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, PARAMOUNT) og efter markedsføring.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-organklassesystemet. 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. Hyppigheder for alle bivirkninger af alle grader og uanset kausalitet fra de pivotale registreringsstudier: JMEI (pemetrexed *versus* 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 fra perioden efter markedsføring.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System-**  **organklasse**  **(MedDRA)** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektiona  Faryngitis | Sepsisb |  |  | Dermo-hypodermitis |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni  Leukopeni Nedsat hæmoglobin | Febril neutropeni Nedsat trombocyttal | Pancytopeni | Autoimmun hæmolytisk anæmi |  |  |
| Immunsystemet |  | Hyper-sensitivitet |  | Anafylaktisk shock |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Dehydrering |  |  |  |  |
| Nervesystemet |  | Smags-forstyrrelser Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati  Svimmelhed | Cerebro-vaskulærhændelse Iskæmisk apopleksi  Interkraniel  blødning |  |  |  |
| Øjne |  | Konjunktivitis  Tørre øjne Øget tåresekretion Kerato-conjunctivitis sicca  Øjenlågsødem Okulære overflade-lidelser |  |  |  |  |
| Hjerte |  | Hjertesvigt Arytmi | Angina Myokardie-infarkt  Koronarar-teriesygdom Supra-ventrikulær arytmi |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Perifer iskæmic |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Lungeemboli  Interstitiel pneumonitisbd |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Stomatitis Anoreksi  Opkastning  Diarré  Kvalme | Dyspepsi  Obstipation Abdominale smerter | Rektal blødning  Gastrointestinal blødning Intestinal perforation Øsophagitis  Colitis e |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | ALAT  forhøjelse ASAT  forhøjelse |  | Hepatitis |  |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt  Hud-afskalning | Hyperpig-mentering  Pruritus Erythemamultiforme Alopeci  Urticaria |  | Erytem | Stevens‑  Johnsons syndromb Toksisk epidermal nekrolyseb Pemphigoid  Bulløs dermatitis Erhvervet epidermo-lysis bullosa Erytematøst ødemf Pseudo-cellulitis Dermatitis  Eksem  Prurigo |  |
| Nyrer og urinveje | Nedsat kreatinin-clearance Forhøjet kreatinin i blodete | Nyresvigt Nedsat glomerulær  filtrations-hastighed |  |  |  | Nefrogen diabetes insipidus  Renal tubulær nekrose |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed | Feber  Smerter  Ødem  Brystsmerter  Slimhinde-  inflammation |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet gamma-  glutamyl-transferase |  |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer |  |  | Stråle-induceret øsophagitis Stråle-induceret pneumonitis | Recall-fænomen |  |  |

a med og uden neutropeni

b i nogle tilfælde dødelige

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

DK-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 manifesterede 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, bør 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: L01BA04.

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

*In vitro*-studier har vist, at pemetrexed fungerer som et bredspektret anti-folat ved at hæmme thymidylatsyntase (TS), dihydrofolatreduktase (DHFR) og glycinamidribo­nucleotid­formyltransferase (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 enzymet folylpolyglutamatsyntetase. 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 pemetrexed i alle undergrupper af den pædiatriske population for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Klinisk virkning

*Mesoteliom*

EMPHACIS, et randomiseret, enkeltblindet, fase 3‑multicenterstudie med pemetrexed plus 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 signifikant 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 plus cisplatin *versus* cisplatin alene til patienter med malignt pleuramesoteliom**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Randomiserede og behandlede** | | **Fuldt tilskud –** | | |  |
|  | **patienter** | | **patienter** | | |  |
| **Effektparameter** | **Pemetrexed/** | **Cisplatin** | **Pemetrexed/** |  | **Cisplatin** |  |
|  | **cisplatin** |  | **cisplatin** |  |  |  |
|  | **(N = 226)** | **(N = 222)** | **(N = 168)** |  | **(N = 163)** |  |
| Median samlet overlevelse (måneder) | 12,1 | 9,3 | 13,3 |  | 10,0 |  |
| (95 % CI) | (10,0-14,4) | (7,8-10,7) | (11,4-14,9) |  | (8,4-11,9) |  |
| Log-rank-p-værdia | 0,020 | | 0,051 | | |  |
| Median tid til tumorprogression | 5,7 | 3,9 | 6,1 |  | 3,9 |  |
| (måneder) | (4,9-6,5) | (2,8-4,4) | (5,3-7,0) |  | (2,8-4,5) |  |
| (95 % CI) |  |  |
| Log-rank-p-værdia | 0,001 | | 0,008 | | |  |
| Tid til behandlingssvigt (måneder) | 4,5 | 2,7 | 4,7 |  | 2,7 |  |
| (95 % CI) | (3,9-4,9) | (2,1-2,9) | (4,3-5,6) |  | (2,2-3,1) |  |
| Log-rank-p-værdia | 0,001 | | 0,001 | | |  |
| Samlet responsrateb | 41,3 % | 16,7 % | 45,5 % |  | 19,6 % |  |
| (95 % CI) | (34,8-48,1) | (12,0-22,2) | (37,8-53,4) |  | (13,8-26,6) |  |
| Fishers eksakte p-niveaua | < 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 patienter med malignt pleuramesoteliom, som blev behandlet med pemetrexed alene. Pemetrexed i en dosis på 500 mg/m2 blev undersøgt som enkeltstofbehandling hos 64 patienter med malignt pleuramesoteliom, som ikke tidligere havde fået 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 NSCLC's histologi for behandlingens virkning på samlet 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 karcinom af pladeepitelceller (n = 172; 6,2 *versus* 7,4 måneder, justeret HR = 1,56; 95 % CI = 1,08-2,26; p = 0,018). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

Begrænsede kliniske data fra et andet randomiseret, kontrolleret fase 3‑studie tyder på, at effektdata (samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse) for pemetrexed er sammenlignelige 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) (n = 288)  8,3 7,9  (7,0-9,4) (6,3-9,2)  0,99  (0,82-1,20)  0,226 | | |
| **Progressionsfri overlevelse (måneder)**   * Median * HR (95 % CI) | (n = 283) (n = 288)  2,9 2,9  0,97 (0,82-1,16) | | |
| **Tid til behandlingssvigt (TTTF – måneder)**   * Median * HR (95 % CI) | (n = 283) (n = 288)  2,3 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 *versus* gemcitabin plus cisplatin med patienter, der ikke tidligere havde 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 sit primære endepunkt og viste lignende klinisk virkning som gemcitabin plus cisplatin (ITT n = 863) på samlet 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‑inferioriteten af AC *versus* GC.

Progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet responsrate var ens mellem de to behandlingsarme: median PFS var 4,8 måneder for pemetrexed plus cisplatin *versus* 5,1 måneder for gemcitabin plus cisplatin (justeret *hazard ratio* 1,04; 95 % CI = 0,94-1,15), og samlet responsrate var 30,6 % (95 % CI = 27,3-33,9) for pemetrexed plus cisplatin *versus* 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 af NSCLC-histologi på samlet overlevelse viste klinisk relevante forskelle i overlevelse baseret på histologi; se nedenstående tabel.

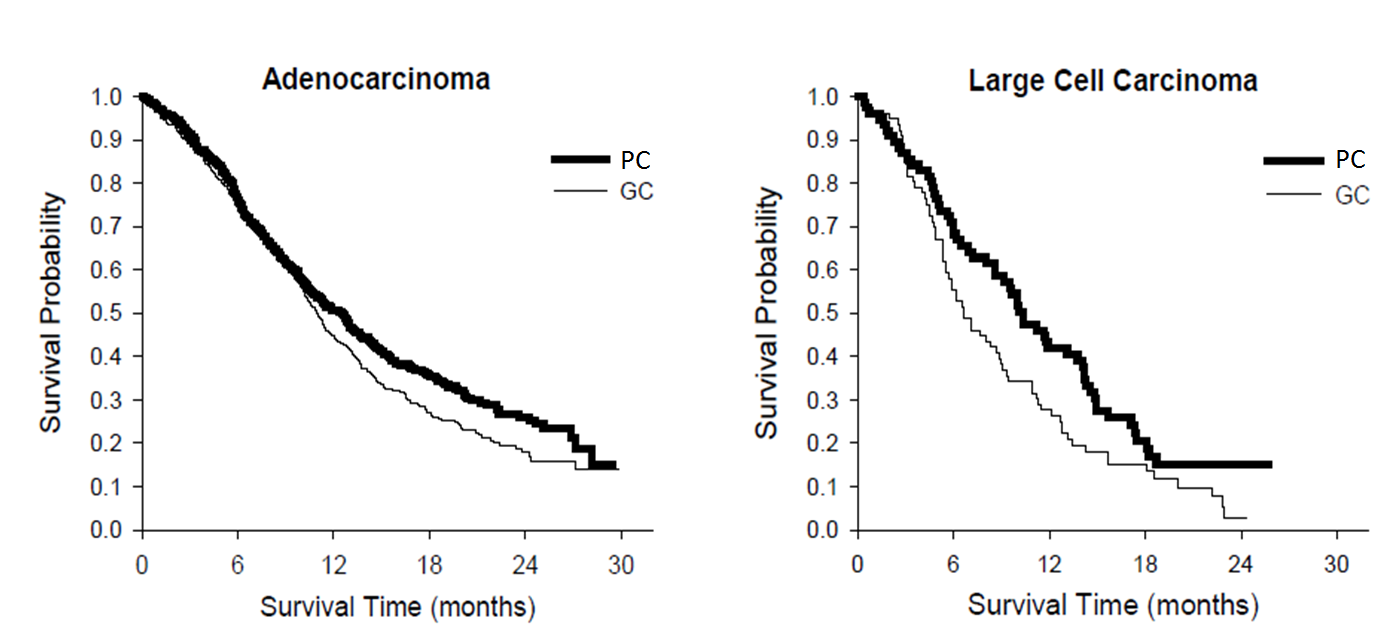
**Tabel 7. Effekt af pemetrexed + cisplatin *versus* gemcitabin + cisplatin ved 1. linje-behandling af ikke‑småcellet lungecancer – ITT-population og histologiske undergrupper.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ITT-population**  **og histologiske**  **undergrupper** | **Median samlet 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 |
| 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 |
| 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 |
| Pladeepitelcelle  (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 margenen for non-inferioritet på 1,17645 (p < 0,001).

**Kaplan Meier-kurver over samlet overlevelse efter histologi**



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 % *versus* 28,9 %; p < 0,001), erytrocyttransfusioner (16,1 % *versus* 27,3 %; p < 0,001) og trombocyttransfusioner (1,8 % *versus* 4,5 %; p = 0,002). Patienterne behøvede ligeledes mindre erytropoietin/darbepoetin (10,4 % *versus* 18,1 %, p < 0,001), G‑CSF/GM‑CSF (3,1 % *versus* 6,1 %; p = 0,004) og jernpræparater (4,3 % *versus* 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. Første linje-dubletbehandling inkluderende pemetrexed blev ikke inkluderet. Alle patienter, der var inkluderet i dette studie, havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression. Virkning og sikkerhed blev målt fra randomiseringstidspunktet efter gennemført 1. linje-behandling (induktionsbehandling). 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 sit primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placeboarmen (n = 581, uafhængigt gennemgået population, median henholdsvis 4,0 måneder og 2,0 måneder) (*hazard ratio* = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Den uafhængige evaluering af patientscanninger bekræftede PFS fundene som fastslået af investigator. Median OS (overall survival) for den samlede population (n = 663) var 13,4 måneder for pemetrexedarmen og 10,6 måneder for placeboarmen, *hazard ratio* = 0,79 (95 % CI = 0,65-0,95; p = 0,01192).

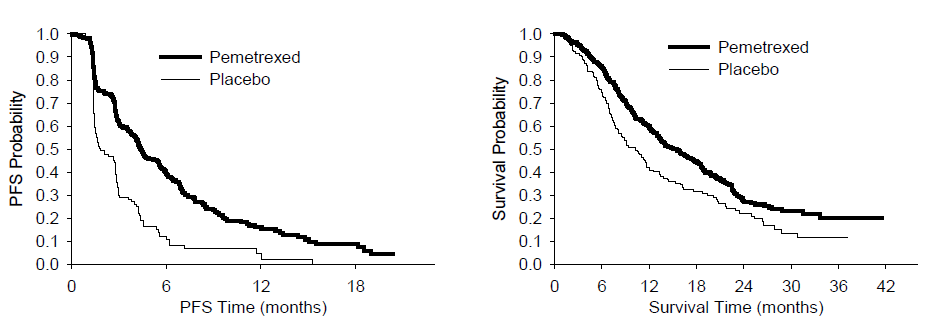
I lighed med andre studier med pemetrexed blev der i JMEN set en forskel i virkning i overensstemmelse med NSCLC's histologi. For patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 430), uafhængigt gennemgået population) var median PFS 4,4 måneder for pemetrexed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, *hazard ratio* = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60; p = 0,00001. Median OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller (n = 481) var 15,5 måneder for pemetrexed-armen og 10,3 måneder for placeboarmen (*hazard ratio* = 0,70, 95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Ved at inkludere induktionsfasen blev median OS for patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller 18,6 måneder for pemetrexed-armen og 13,6 måneder for placeboarmen (*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 pemetrexeds sikkerhedsprofil inden for de histologiske undergrupper.

**JMEN: Kaplan Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse for pemetrexed *versus* placebo hos patienter med NSCLC bortset fra cancer hovedsagelig bestående af pladeepitelceller:**

Progressionsfri overlevelse Samlet overlevelse



PARAMOUNT

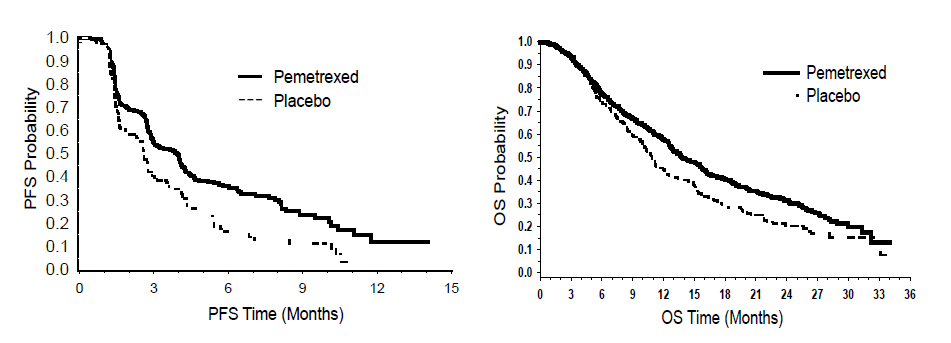
Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (PARAMOUNT) sammenlignede virkningen og sikkerheden af fortsat vedligeholdelses­behandling med pemetrexed plus bedste understøttende pleje (BSC, *Best Supportive Care*) (n = 359) med placebo plus BSC (n = 180) hos patienter med lokalt fremskreden (stadie IIIB) eller metastaserende (stadie 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. 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 med pemetrexed og cisplatin induktionsbehandling. De patienter, som blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling, skulle have en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Median-tiden fra start af pemetrexed plus 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 gennemført 1. linjebehandling (induktionsbehandling). Patienterne fik i gennemsnit 4 serier 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 af pemetrexed.

Studiet mødte sit primære endepunkt og viste statistisk signifikant forbedring i PFS i pemetrexed-armen i forhold til placeboarmen (n = 472, uafhængigt gennemgået population, median 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 patientscanninger 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 1. linje-induktionsbehandling.

Efter induktionsbehandling med pemetrexed plus cisplatin (4 serier) var behandling med pemetrexed statistisk superior i forhold til placebo med hensyn til OS (median 13,9 måneder vs. 11,0 måneder, *hazard ratio* = 0,78; 95 % CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). På tidspunktet for den endelige analyse af 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 samlede overlevelse og progressionsfri 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 1. linje-induktionsbehandling var medianen for OS 16,9 måneder for pemetrexed-armen og 14,0 måneder for placeboarmen (*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 samlet overlevelse (OS) 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 Samlet overlevelse



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 givet som infusion over 10 minutter. Pemetrexed har et *steady state*-fordelingsvolumen på 9 l/m2. *In vitro*-studier 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 % til 90 % af den administrerede dosis kan genfindes uforandret i urinen inden for de første 24 timer efter administration. *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 plasmakoncentration er proportionalt stigende med dosis. Pemetrexeds farmakokinetik er ensartet over flere behandlingsserier.

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Administration af pemetrexed til hanmus resulterede i reproduktionstoksicitet karakteriseret ved nedsatte fertilitetsrater og testikelatrofi. Der blev set en påvirkning af testiklerne (degenerering/nekrose af seminiferøst epitel) i et studie udført hos 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 i ovarieceller fra kinesiske hamstere eller i Ames-testen. Pemetrexed har vist sig at være klastogent hos mus i *in vivo*-mikronukleustesten.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

L-arginin

L-cystein

Propylenglycol

Citronsyre

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Pemetrexed er fysisk uforligneligt med fortyndingsvæsker, der indeholder calcium, heriblandt Ringer-laktat opløsning og Ringer opløsning. Da der ikke foreligger andre forligelighedsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Pemetrexed "Viatris" indeholder L‑arginin som hjælpestof. L-arginin er uforligeligt med cisplatin og medfører en nedbrydning af cisplatin. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

Intravenøse slanger skal skylles efter administration af Pemetrexed "Viatris".

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

2 år (100 mg/4 ml)

3 år (500 mg/20 ml)

3 år (1000 mg/40 ml)

Fortyndet opløsning

Infusionsopløsninger af pemetrexed har vist sig at have en kemisk og fysisk holdbarhed på 24 timer ved køleskabstemperatur (2 °C til 8 °C). Fra et mikrobielt synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, og holdbarheden vil højst være 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Opbevares beskyttet mod lys.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet hætteglas

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pemetrexed "Viatris" leveres i type I‑hætteglas af glas med 4 ml, 20 ml eller 40 ml koncentrat. Hætteglassene er lukket med en gummiprop (brombutyl), en hætte og en flip-top.

Et hætteglas med 4 ml koncentrat (elfenbenshvid flip-top) indeholder 100 mg pemetrexed *(som pemetrexeddiarginin)*.

Et hætteglas med 20 ml koncentrat (blå flip-top) indeholder 500 mg pemetrexed *(som pemetrexeddiarginin)*.

Et hætteglas med 40 ml koncentrat (grøn flip-top) indeholder 1000 mg pemetrexed *(som pemetrexeddiarginin)*.

Pakning med 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

1. Anvend aseptisk teknik ved fortynding af pemetrexed til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med pemetrexed. Hvert hætteglas indeholder tilstrækkeligt pemetrexed til at levere den angivne mængde. Hvert hætteglas indeholder en opløsning med 25 mg/ml pemetrexed.
3. Den passende mængde pemetrexedopløsning skal fortyndes yderligere til 100 ml med 5 % dextrose-injektionsvæske, opløsning eller med 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning, uden konserveringsmiddel, og administreres som intravenøs infusion over 10 minutter.
4. Pemetrexedinfusionsopløsninger, der er klargjort som angivet ovenfor, er kompatible med administrationssæt og dropposer, som er belagt med polyvinylchlorid og polyolefin.
5. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke administreres.
6. Pemetrexedopløsninger er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksika.

Forsigtighedsregler i forbindelse med klargøring og administration: Som med alle andre potentielt toksiske lægemidler til behandling af kræft bør der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af pemetrexed-infusionsvæsker. Det anbefales at bruge handsker. Hvis pemetrexedopløsningen kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis pemetrexedopløsningen 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**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66364

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. april 2025