

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pemetrexed SUN 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 6 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 6,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 7 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 7,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 8 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 8,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 9 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning
Pemetrexed SUN 11 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pemetrexed SUN 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 500 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 5,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 407,9 mg (17,7 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,079 mg natrium.

Pemetrexed SUN 6 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 600 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 6,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 418,6 mg (18,2 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,186 mg natrium.

Pemetrexed SUN 6,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 650 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 6,5 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 424,0 mg (18,4 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,240 mg natrium.

Pemetrexed SUN 7 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexednatriumheptahydrat motsvarande 700 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 7 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 429,4 mg (18,7 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,294 mg natrium.

Pemetrexed SUN 7,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 750 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 7,5 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 434,8 mg (18,9 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,348 mg natrium.

Pemetrexed SUN 8 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 800 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 8,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 440,1 mg (19,1 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,401 mg natrium.

Pemetrexed SUN 8,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 850 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 8,5 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 445,5 mg (19,4 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,455 mg natrium.

Pemetrexed SUN 9 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 900 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 9,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 450,9 mg (19,6 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,509 mg natrium.

Pemetrexed SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 1000 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 10,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 461,7 mg (20,1 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,617 mg natrium.

Pemetrexed SUN 11 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 1100 mg pemetrexed.

En ml av infusionslösningen innehåller pemetrexeddinatriumheptahydrat motsvarande 11,0 mg pemetrexed.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionspåse på 100 ml innehåller 472,4 mg (20,5 mmol) natrium. En ml av infusionsvätskan innehåller 4,724 mg natrium.

Pemetrexed Styrka (mg/ml)	Pemetrexed dinatrium (mg)	Pemetrexed dinatriumheptahydrat (mg)	Total natriumhalt (mg) per 100 ml produkt	mmol
5	551,43	699,0	407,9	17,7
6	661,71	838,8	418,6	18,2
6,5	716,85	908,7	424,0	18,4
7	772,0	978,6	429,4	18,7
7,5	827,14	1048,5	434,8	18,9
8	882,28	1118,4	440,1	19,1
8,5	937,42	1183,3	445,5	19,4
9	992,57	1258,2	450,9	19,6
10	1102,85	1398,0	461,7	20,1
11	1213,14	1537,8	472,4	20,5

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

En klar färglös till gul eller grön gul lösning, fri från synliga partiklar med ett pH på 6,0 till 8,0 och en osmolalitet mellan 275 till 375 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt pleuramesoteliom:

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

Ikke-småcellig lungcancer:

Pemetrexed används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad ikke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen (se avsnitt 5.1).

Pemetrexed används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Infusionspåsar med Pemetrexed SUN 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, och 11 mg/ml, lösning för infusion tillåter tillförsel av 100 ml lösning (motsvarande 500 mg/ 600 mg/ 650 mg/ 700 mg/ 750 mg/ 800 mg/ 850 mg/ 900 mg/ 1000 mg/ 1100 mg, respektive).

Denna produkt är ett läkemedel som är färdigt att använda. Pemetrexed SUN infusionspåsar infusionsvätska, lösning ska inte förväxlas med andra läkemedelsformer, såsom koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Om den erforderliga dosen inte kan uppnås med de tillgängliga presentationerna, rekommenderas användning av en alternativ pemetrexedprodukt, inklusive pemetrexed som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Dosering

Pemetrexeddoser som nämns i denna produktresumé avser milligram pemetrexeddinatriumheptahydrat.

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

Pemetrexed i kombination med cisplatin

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

Pemetrexed som monoterapi

För patienter som behandlas för icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi är den rekommenderade dosen 500 mg/m² kroppsytare administrerad som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel.

Premedicinering

För att minska incidensen och allvarlighetsgraden av hudreaktioner skall en kortikosteroid ges dagen före, samma dag och dagen efter pemetrexedadministreringen. Kortikosteroiden bör motsvara 4 mg dexametason givet oralt två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

För att minska toxiciteten skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt 4.4). Patienterna skall inta folsyra oralt eller någon multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1000 mikrogram) varje dag. Minst fem doser folsyra skall intas under de sju dagar som föregår den första pemetrexeddosen och intaget av folsyra skall sedan fortsätta under hela behandlingsperioden

och i 21 dagar efter den sista pemetrexeddosen. Patienterna skall också erhålla en intramuskulär injektion av vitamin B₁₂ (1000 mikrogram) under den vecka som föregår den första pemetrexeddosen och därefter en gång var tredje cykel. Efterföljande vitamin B₁₂-injektioner kan ges på samma dag som pemetrexed.

Behandlingskontroll

Komplett blodkroppsräkning, inkluderande differential- och trombocyträkning, skall utföras före varje dos på patienter som får pemetrexed. Före varje kemoterapibehandling skall blodkemiprover tas för att utvärdera lever- och njurfunktionen. Vid initiering av en kemoterapicykel krävs att totalantalet neutrofila granulocyter är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ och trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.

Kreatininclearance skall vara ≥ 45 ml/min.

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

Dosanpassning

Dosanpassningen skall vid start av efterföljande cykel, grunda sig på de lägsta blodvärdena och maximivärdet för icke-hematologisk toxicitet från föregående behandlingscykel. Behandlingen kan uppskjutas för att ge tillräcklig tid för återhämtning. Efter återhämtningen skall behandlingen återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 1, 2 och 3. Tabellerna är tillämpbara både för monoterapi av pemetrexed och för kombinationsbehandling med cisplatin.

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

^a I överensstämmelse med definitionen på $\geq$ CTC grad 2 med blödning enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Om patienten utvecklar icke-hematologisk toxicitet $\geq$ grad 3 (undantaget neurotoxicitet) skall pemetrexed inte ges förrän värdet blivit mindre eller lika med patientens värde före behandling. Behandlingen skall återupptas enligt de riktlinjer som ges i tabell 2.

Tabell 2 – Dosanpassning för pemetrexed (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet^{a, b}		
	pemetrexed-dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukositis	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Diarré som kräver sjukhusvård (oavsett grad) eller grad 3 eller 4	75 % av tidigare dos	75 % av tidigare dos
Mukositis, grad 3 eller 4	50 % av tidigare dos	100 % av tidigare dos

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

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

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

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

Behandling med pemetrexed skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I de kliniska studierna finns inget som tyder på att patienter som är äldre än 65 år löper större risk att få biverkningar jämfört med patienter som är yngre än 65 år. Ingen dosreduktion, annat än den som rekommenderas för övriga patienter, är nödvändig.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av pemetrexed för en pediatrisk population för indikationerna malignt pleuramesoteliom och icke-småcellig lungcancer.

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

Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance $\geq$ 45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför skall dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt 4.4).

Patienter med försämrad leverfunktion

Något samband mellan ASAT, ALAT eller totalbilirubin och farmakokinetiken av pemetrexed har inte fastställts. Patienter med försämrad leverfunktion, t ex bilirubinvärde $> 1,5$ gånger övre normalvärdet och/eller aminotransferasvärde $> 3,0$ gånger övre normalvärdet (i frånvaro av levermetastaser) eller $> 5,0$ gånger övre normalvärdet (vid levermetastaser), har dock inte specifikt studerats.

Administreringssätt

För försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

Pemetrexed SUN är för intravenös användning. Pemetrexed SUN infusionsvätska, lösning bör administreras som en intravenös infusion under 10 minuter den första dagen i varje 21-dagarscykel. Lösningen kan administreras direkt till patienten utan ytterligare förberedelse. Endast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se avsnitt 4.8). Den dosbegränsande toxiciteten utgörs vanligtvis av myelosuppression. Patienterna skall kontrolleras med avseende på myelosuppression under behandlingen, och pemetrexed skall inte ges till patienter förrän totalantalet neutrofila granulocyter återgår till $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ och antalet trombocyter återgår till $\geq 100\,000/\text{mm}^3$. Dosreduktion för efterföljande cykler baseras på lägsta värdet för totalantalet neutrofila leukocyter, trombocytvärdet och maximal icke-hematologisk toxicitet som observerats vid föregående cykels slut (se avsnitt 4.2).

Lägre toxicitet och en reducerad hematologisk och icke-hematologisk toxicitet grad 3/4, som neutropeni, neutropeni med feber och infektion med neutropeni grad 3/4 rapporterades då förbehandling med folsyra och vitamin B₁₂ hade skett. Därför måste alla patienter som behandlas med pemetrexed informeras om att ta folsyra och vitamin B₁₂ profylaktiskt för att reducera behandlingsrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner har rapporterats hos patienter som inte förbehandlats med en kortikosteroid. Förbehandling med dexametason (eller motsvarande) kan reducera incidensen och svårighetsgraden av hudreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tillräckligt antal patienter med kreatininclearance under 45 ml/min har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance < 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall undvika att ta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra (> 1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5). Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, för vilka behandling med pemetrexed planeras, bör avbryta behandling med NSAIDs med lång halveringstid för eliminationen, från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.5).

Allvarliga njurbiverkningar, inkluderande akut njursvikt, har rapporterats för pemetrexed enbart eller i kombination med andra kemoterapeutika. Många av de patienter hos vilka dessa biverkningar rapporterades hade bakomliggande riskfaktorer för utveckling av renala effekter som t.ex. uttorkning eller redan befintlig hypertoni eller diabetes. Nefrogen diabetes insipidus och renal tubulär nekros rapporterades också efter försäljningsgodkännandet för pemetrexed, i monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapeutika. De flesta av dessa biverkningar försvann efter att pemetrexed satts ut. Patienter bör regelbundet övervakas för akut tubulär nekros, nedsatt njurfunktion samt tecken och symtom på nefrogen diabetes insipidus (t.ex. hypernatremi).

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

På grund av gastrointestinal toxicitet av pemetrexed i kombination med cisplatin har allvarlig dehydrering observerats. Därför skall patienterna ges adekvat behandling med antiemetika och hydrering före och/eller efter behandlingen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser, inkluderande hjärtinfarkt, och cerebrovaskulära händelser har rapporterats mindre vanligt i kliniska studier med pemetrexed, vanligtvis då det administrerats i

kombination med andra cytotoxiska läkemedel. De flesta patienter, hos vilka dessa händelser observerats, hade sedan tidigare riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8).

Det är vanligt att cancerpatienter är immunsupprimerade. Följaktligen rekommenderas inte användning av levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Könsmogna män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas. På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.6).

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

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

Hjälpämnen

Pemetrexed SUN 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 407,9 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 20,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 6 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 418,6 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 20,9% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 6,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 424,0 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 21,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 7 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 429,4 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 21,5% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 7,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 434,8 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 21,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 8 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 440,1 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 22,0% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 8,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 445,5 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 22,3% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 9 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 450,9 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 22,5% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 461,7 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 23,1% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pemetrexed SUN 11 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 472,4 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 23,6% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pemetrexed elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna genom tubulär sekretion och i mindre grad genom glomerulär filtration. Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t ex aminoglykosider, loop-diuretika, platinaföreningar, ciklosporin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Sådana kombinationer skall användas med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Samtidig administrering av pemetrexed med OAT3 (organic anion transporter 3)-hämmare (t ex probenecid, penicillin, protonpumpshämmare (PPI)) resulterar i fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel skall ske med försiktighet.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan höga doser av ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen > 1600 mg per dag) och acetylsalicylsyra ($\geq 1,3$ g per dag) reducera eliminationen av pemetrexed och som följd därav öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed. Därför skall försiktighet iaktas då högre doser av NSAIDs eller acetylsalicylsyra ges samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall samtidig administrering av pemetrexed och NSAIDs (t ex ibuprofen) eller acetylsalicylsyra i högre doser undvikas, från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4).

Då data saknas avseende potentiell interaktion med NSAIDs med längre halveringstider, såsom piroxikam eller rofecoxib, skall samtidig administrering med pemetrexed till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av NSAIDs bedöms vara nödvändig, bör patienten noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestinal toxicitet.

Pemetrexed metaboliseras i begränsad omfattning i levern. Resultat som erhållits i *in vitro* studier med humana levermikrosomer visar att pemetrexed inte kan förväntas ge en kliniskt betydelsefull hämning av metabolisk clearance av läkemedel som metaboliseras via CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 och CYP1A2.

Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika

På grund av den ökade trombosrisken hos patienter med cancer är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variabiliteten av koagulationsstatus under sjukdom och en eventuell interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapeutika kräver frekventare bestämning av INR (International Normalised Ratio), om beslut fattats att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad: Vaccin mot gula febern: risk för fatal, generaliserad, vaccinal sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej: Levande, försvagade vacciner (utom mot gula febern, där samtidig användning är kontraindicerad): risk för systemisk, potentiellt livshotande sjukdom. Risken ökar hos personer som redan är immunsupprimerade av den bakomliggande sjukdomen. Användning av inaktiverat vaccin (polio) rekommenderas då sådant finns (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / Preventivmetoder hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed.

Könsmogna män råds att använda effektiv preventiva åtgärder och avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pemetrexed skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, efter ett noggrant övervägande av moderns behov i förhållande till riskerna för fostret (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om pemetrexed utsöndras i modersmjölk, och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med pemetrexed (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

På grund av risken för irreversibel sterilitet av pemetrexedbehandlingen rekommenderas män att söka råd angående konservering av sperma före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att pemetrexed kan orsaka trötthet. Patienterna skall därför varnas för att köra bil eller använda maskiner om detta inträffar.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmargssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukositis och stomatit. Andra biverkningar är njurtoxiciteter, förhöjda aminotransferaser, alopeci, trötthet, dehydrering, hudutslag, infektion/sepsis och neuropati. Sällsynta biverkningar är Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Lista över biverkningar i tabellformat

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

Biverkningar listas grupperat efter MedDRA organsystem. Följande frekvensangivelser används:

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

Tabell 4. Frekvens av samtliga biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed från pivotala registreringsstudier JMEI (pemetrexed vs Docetaxel), JMBD (pemetrexed och cisplatin jämfört

med gemcitabin och cisplatin), JMCH (pemetrexed plus cisplatin jämfört med cisplatin), JMEN och PARAMOUNT (pemetrexed plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus bästa understödjande vård), och ifrån klinisk användning

Organ-klassificering (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Har rapporterats
Infektioner och infestationer	Infektion ^a Faryngit	Sepsis ^b			Dermohypodermis	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Minskning av hemoglobin	Febril neutropeni Minskning av antalet trombocyter	Pancytopeni	Immun-medierad-hemolytisk anemi		
Immun-systemet		Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk chock		
Metabolism och nutrition		Dehydrering				
Centrala och perifera nervsystemet		Smak-förändringar Perifer motor neuropati Perifer sensorisk neuropati Yrsel	Cerebrovaskulär händelse Ischemisk stroke Intrakranial blödning			
Ögon		Konjunktivit Torra ögon Ökat tårflöde Keratokonjunktivit sicca Ögonlocksödem Corneal dystrofi				
Hjärtat		Hjärtsvikt Arytmi	Angina Hjärtinfarkt Kranskärslssjukdom Supraventrikulär arytmi			
Blodkär			Perifer ischemi ^c			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli Interstitial lunginflammation ^{bd}			

Magtarmkanalen	Stomatit Anorexi Kräkningar Diarré Illamående	Dyspepsi Förstoppning Buksmärta	Rektal blödning Gastrointestinal blödning Intestinal perforation Esofagit Kolit ^e			
Lever		Ökning av alanin-aminotransferas och aspartat-aminotransferas		Hepatit		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Fjällande hud	Hyperpigmentering Pruritus Erytem multiforme Alopeci Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b Pemphigus Bullös dermatit Epidermolysis bullosa acquisita Erytematöst ödem ^f Pseudocellulitis Dermatit Eksem Prurigo	
Njurar och urinvägar	Minskat kreatinin clearance Kreatinin förhöjning ^e	Njursvikt Minskad glomerular filtration				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulär nekros
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering sstället	Trötthet	Feber Smärta Ödem Bröstsmärtor Inflammerad mukosa				
Undersökningar		Förhöjd gammaglutamyl transferas (Gamma-GT / GGT)				

Kirurgiska och medicinska åtgärder			Strålnings-esofagit Strålningspneumonit	Lokala reaktioner i strålningsområdet (recallfenomen)		
------------------------------------	--	--	--	--	--	--

^a med eller utan neutropeni

^b i vissa fall fatal

^c som i vissa fall lett till nekros i extremiteter

^d med andningsinsufficiens

^e endast setts i kombination med cisplatin

^f primärt i nedre kroppsdelar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom som rapporteras efter överdosering inkluderar neutropeni, anemi, trombocytopeni, mukosit, sensorisk polyneuropati och hudutslag. De förväntade komplikationerna av överdosering innefattar benmärgssuppression, yttrande sig som neutropeni, trombocytopeni och anemi. Dessutom kan infektion med eller utan feber, diarré och/eller mukosit förekomma. I händelse av misstänkt överdos skall patienten följas med blodkroppsräkning och vid behov erhålla understödande behandling. Användning av kalciumfolinat/folinsyra för behandling av överdosering med pemetrexed bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyraanaloger, ATC-kod L01BA04

Pemetrexed är en folsyreantagonist med flera angreppspunkter, som används mot cancer. Effekten utövas genom att kritiska, folatberoende, metaboliska processer, nödvändiga för cellreplikationen, avbryts.

In vitro studier har visat att pemetrexed fungerar som en folsyreantagonist med flera angreppspunkter. Det hämmar tymidylsyntas (TS), dihydrofolatreduktas (DHFR) och glycinamidribonukleotidformyltransferas (GARFT), som är kritiska folatberoende enzymer involverade i *de novo* biosyntes av tymidin och purinnukleotider. Pemetrexed transporteras in i cellerna av både bäraren av reducerat folat och cellmembranets proteinbindningssystem för folat. I cellen omvandlas pemetrexed snabbt och effektivt till polyglutamatformer av enzymet polyglutamatsyntetas. Polyglutamatformerna kvarhålls i cellerna och är till och med mera potenta hämmare av TS och GARFT. Polyglutamation är en tids- och koncentrationsberoende process som försiggår i tumörceller och i mindre grad i normal vävnad. Polyglutamaterade metaboliter har en ökad intracellulär halveringstid vilket ger en förlängd läkemedelseffekt i maligna celler.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för pemetrexed för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Mesoteliom

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

Tillägg av folsyra i låg dos och vitamin B₁₂ infördes under studien för att reducera de toxiska effekterna av behandlingen. Den primära analysen av denna studie utfördes på en population som omfattade alla patienter som randomiserats till en behandlingsarm som erhöll studieläkemedel (randomiserade och behandlade). Analys av en undergrupp av patienter som fick tillägg av folsyra och vitamin B₁₂ under hela behandlingstiden för studien (komplett vitaminsubstitution) utfördes även. Resultatet av dessa analyser sammanfattas i tabellen nedan:

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

Effektparameter	Randomiserade och behandlade patienter		Patienter med komplett vitaminsubstitution	
	Pemetrexed / cisplatin (n=226)	Cisplatin (n=222)	Pemetrexed / cisplatin (n=168)	Cisplatin (n=163)
Total överlevnad i månader (median) (95 % KI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log Rank p-värde ^a	0,020		0,051	
Tid till tumörprogression i månader (median) (95 % KI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log Rank p-värde ^a	0,001		0,008	
Tid till behandlingssvikt i månader (95 % KI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log Rank p-värde ^a	0,001		0,001	
Total responsfrekvens ^b (95 % KI)	41,3 % (34,8-48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8-53,4)	19,6 % (13,8-26,6)
Fishers exakta p-värde ^a	< 0,001		< 0,001	

Förkortning: KI = Konfidensintervall

^ap-värde hänför sig till jämförelse mellan behandlingsarmar

^bI pemetrexed/cisplatin-armen, randomiserade och behandlade (n=225) och patienter med komplett tillägg (n=167)

Statistiskt signifikant förbättring av de kliniskt relevanta symtomen (smärta och dyspné) som sätts i samband med malignt pleuramesoteliom visades för pemetrexed/cisplatin-armen (212 patienter) i jämförelse med cisplatin-armen (218 patienter) mätt med Lung Cancer Symptom Scale. Statistiskt signifikanta skillnader i lungfunktionsprov observerades även. Separationen mellan behandlingsarmarna uppnåddes genom förbättring av lungfunktionen i pemetrexed/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart pemetrexed är begränsade. Pemetrexed givet som monoterapi i en dos av 500 mg/m² har studerats på 64 kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom. Total responsfrekvens var 14,1 %.

Icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

En randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie där pemetrexed jämfördes med docetaxel på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi har visat en överlevnadstid på 8,3 månader (median) för patienter som behandlats med pemetrexed (Intent To Treat population n=283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n=288). Tidigare kemoterapi inkluderade inte pemetrexed.

En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att pemetrexed var att föredra framför docetaxel vad beträffar annan histologi än den dominerande av skivepitelcellstypen (n=399, 9,3 mot 8,0 månader, justerat HR (Hazard Ratio; riskförhållande)=0,78; 95 % KI=0,61-1,00, p=0,047) och docetaxel var att föredra då histologin var av skivepitelcellstyp (n=172, 6,2 mot 7,4 månader, justerat HR=1,56; 95 % KI=1,08-2,26, p=0,018). Inga kliniskt relevanta skillnader beträffande säkerhetsprofilen av pemetrexed observerades inom de histologiska undergrupperna.

Begränsade kliniska data från en enskild, randomiserad, kontrollerad fas 3-studie tyder på att effektdata total överlevnadstid, progressionsfri överlevnadstid för pemetrexed är lika för patienter som tidigare förbehandlats med docetaxel (n=41) och patienter som inte förbehandlats med docetaxel (n=540).

Tabell 6. Effekt av pemetrexed jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer ITT population

	Pemetrexed	Docetaxel
Överlevnadstid (månader)	(n=283)	(n=288)
• Median (m)	8,3	7,9
• 95 % KI för median	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95 % KI för HR	(0,82-1,20)	
• Non-inferiority p-värde (HR)	0,226	
Progressionsfri överlevnadstid (månader)	(n=283)	(n=288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95 % KI)	0,97 (0,82-1,16)	
Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader)	(n=283)	(n=288)
• Median	2,3	2,1
• HR (95 % KI)	0,84 (0,71-0,997)	
Respons (n: kvalificerad för respons)	(n=264)	(n=274)
• Responsfrekvens (%) (95 % KI)	9,1 (5,9-13,2) 45,8	8,8 (5,7-12,8) 46,4
• Stabil sjukdom (%)		

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = riskförhållande; ITT = intent to treat; n = total populationsstorlek

Icke-småcellig lungcancer, initial behandling

En multicenter, randomiserad, öppen, fas 3-studie som jämförde pemetrexed plus cisplatin med gemcitabin plus cisplatin på kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad (Stage IIIb eller IV) icke-småcellig lungcancer visade att ITT-populationen (Intent-To-Treat n=862) som fick pemetrexed plus cisplatin uppnådde primär endpoint och visade liknande klinisk effekt som gemcitabin

plus cisplatin (ITT n=863) med avseende på total överlevnad (justerat riskförhållande 0,94; 95 % KI 0,84-1,05). Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1.

Den primära effektanalysen baserades på ITT-populationen. Känslighetsanalyser av de viktigaste effektparametrarna utfördes även på Protocol Qualified (PQ)-populationen. Effektanalyserna baserade på PQ-populationen överensstämmer med analyserna av ITT-populationen och ger stöd för att pemetrexed plus cisplatin (AC) inte är sämre än gemcitabin plus cisplatin (GC).

Progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total responsfrekvens var lika mellan behandlingsarmarna: median PFS var 4,8 månader för pemetrexed plus cisplatin mot 5,1 månader för gemcitabin plus cisplatin (justerat riskförhållande 1,04; 95 % KI 0,94-1,15) och total responsfrekvens var 30,6 % (95 % KI 27,3-33,9) för pemetrexed plus cisplatin mot 28,2 % (95 % KI 25,0-31,4) för gemcitabin plus cisplatin. PFS-data bekräftades delvis av en oberoende granskning (400/1725 patienter utvaldes slumpvis till granskning).

Analysen av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på total överlevnad visade kliniskt relevanta skillnader beträffande överlevnad beroende på histologi, se tabellen nedan.

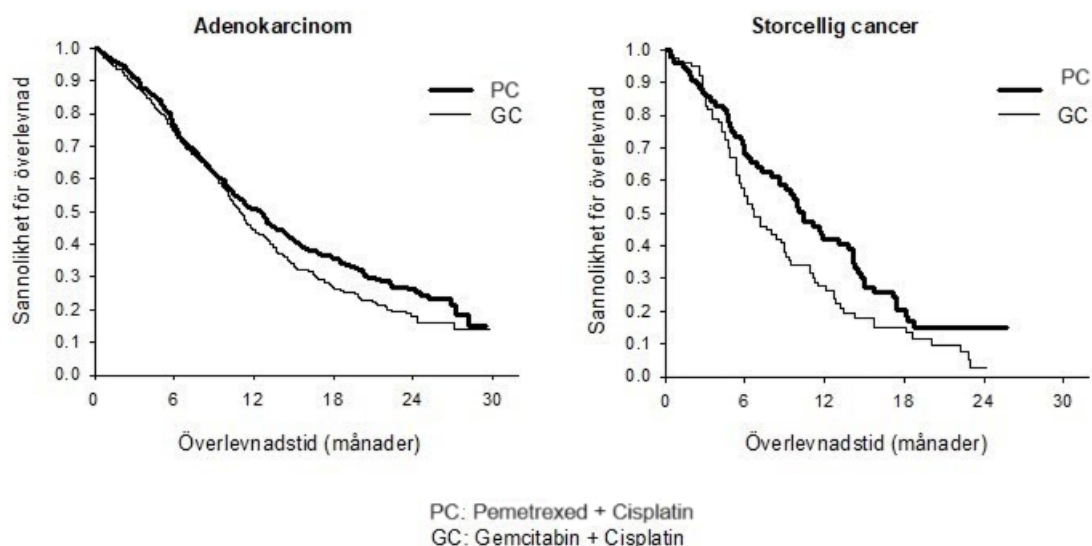
Tabell 7. Jämförelse av effekt mellan pemetrexed + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader Median (95 % KI)				Justerat riskförhållande (HR) (95 % KI)	p-värde (överlägsenhet)
	Pemetrexed + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	n=436	10,9 (10,2 – 11,9)	n=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellig cancer (n=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	n=76	6,7 (5,5 – 9,0)	n=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Annan (n=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n=106	9,2 (8,1 – 10,6)	n=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Skivepitelcellscancer (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

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; n = total populationsstorlek

^a Statistiskt signifikant för non-inferiority, med hela konfidensintervallet för HR långt under 1.17645 non-inferiority marginal (p <0,001).

Kaplan Meier diagram av total överlevnadstid i förhållande till histologi



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

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

Icke-småcellig lungcancer, underhållsbehandling

JMEN

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (JMEN) jämfördes effekt och säkerhet av underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till bästa understödjande vård (BSC) (n=441) med placebo plus BSC (n=222) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIb) eller metastaserad (Stage IV) icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av cisplatin eller karboplatin och endera gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Pemetrexed fanns inte som alternativ vid den initiala kombinationsbehandlingen. Alla patienter som inkluderats i denna studie hade ECOG performance status 0 eller 1. Patienterna erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 5 för pemetrexed och 3,5 för placebo. Totalt fullföljde 213 patienter (48,3 %) 6 eller fler cykler och totalt 103 patienter (23,4 %) fullföljde 10 eller fler cykler med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed -armen jämfört med placebo-armen (n=581, oberoende granskning av populationen, medianvärde 4 respektive 2 månader) (riskförhållande=0,60, 95 % KI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning av PFS. Medianvärdet för total överlevnadstid i hela populationen (n=663) var 13,4 månader med pemetrexed och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

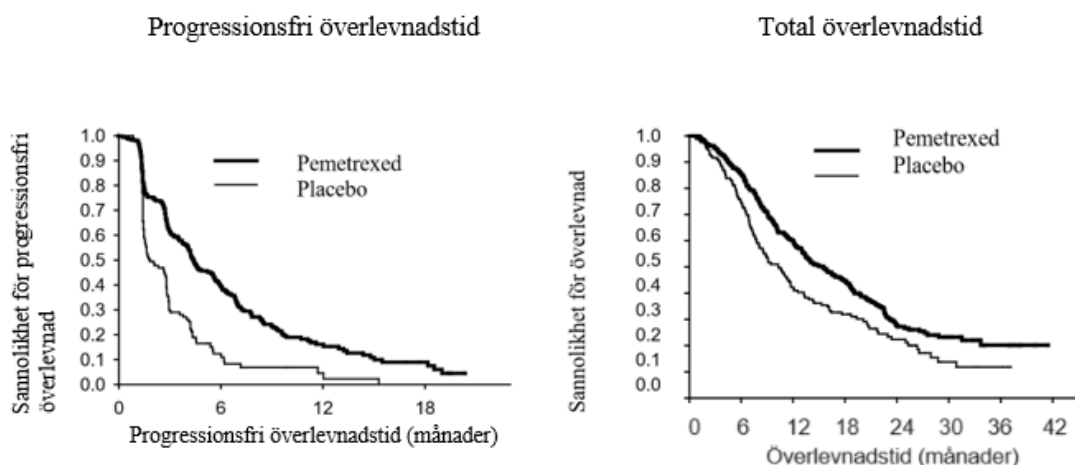
I överensstämmelse med andra pemetrexed-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n=430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av PFS 4,4 månader i pemetrexed-armen och 1,8 månader i placebo-armen,

riskförhållande = 0,47 (95 % KI: 0,37-0,60, p=0,00001). Medianvärdet i total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n=481) var 15,5 månader i pemetrexed-armen och 10,3 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,70 (95 % KI: 0,56-0,88, p=0,002). Inkluderat induktionsfasen var medianvärdet för total överlevnad för patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp 18,6 månader i pemetrexed-armen och 13,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,71 (95 % KI: 0,56-0,88, p=0,002).

Resultaten med avseende på progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) hos patienter med skivepitelcellshistologi visade ingen fördel för pemetrexed i jämförelse med placebo.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i säkerhetsprofilen för pemetrexed inom de histologiska undergrupperna.

JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av pemetrexed i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelstyp:



PARAMOUNT

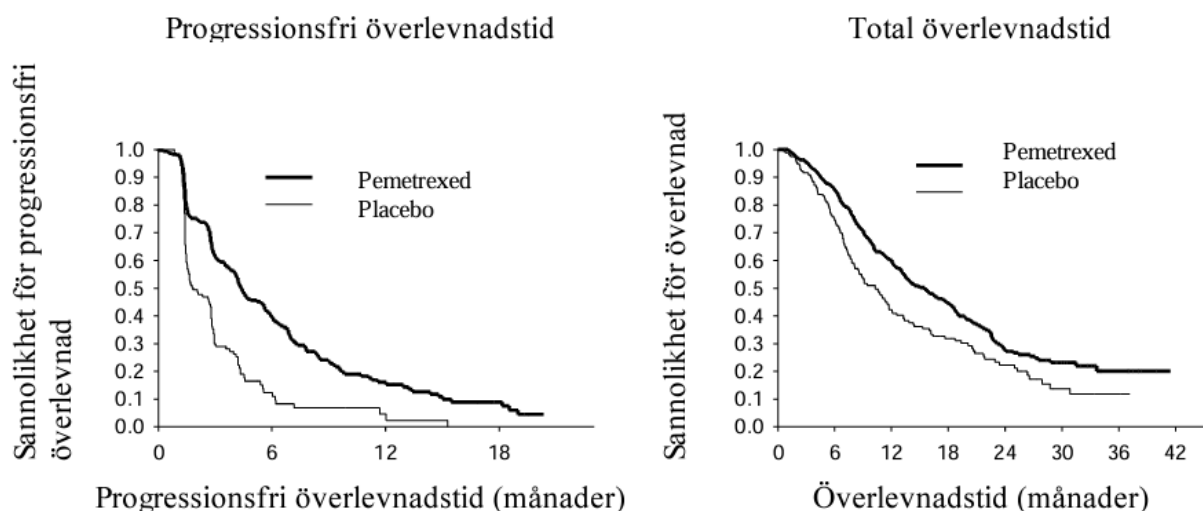
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PARAMOUNT), jämfördes effekt och säkerhet av fortsatt underhållsbehandling med pemetrexed i tillägg till BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av pemetrexed och cisplatin. Av de 939 patienter som fick pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9% helt eller delvis på pemetrexed och cisplatin som induktionsbehandling och för 51,9% stabiliserades sjukdomen. De patienter som randomiserades till underhållsbehandling måste ha ECOG performance status 0 eller 1. Mediantiden från start av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling till start av underhållsbehandling var 2,96 månader för både pemetrexed-armen och placebo-armen. Randomiserade patienter erhöll underhållsbehandling tills sjukdomen progredierade. Effekt och säkerhet mättes från randomiseringstidpunkten efter den initiala behandlingens (induktionsbehandlingen) slut. Medianvärdet på antal cykler underhållsbehandling som patienterna erhöll var 4 för pemetrexed och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1%) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med pemetrexed, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med pemetrexed.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i pemetrexed -armen jämfört med placebo-armen (n=472, oberoende granskning av populationen, medianvärde 3,9 respektive 2,6 månader) (riskförhållande=0,64, 95 % KI: 0,51-0,81, p = 0,0002). Den oberoende undersökningen av patientbilderna bekräftade resultatet av prövarens bedömning

av PFS. För randomiserade patienter, var medianvärdet av prövarens bedömning av PFS, mätt från starten av pemetrexed och cisplatin induktionsbehandling, 6,9 månader i pemetrexed-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74).

Efter induktion med pemetrexed och cisplatin (4 cykler), var behandling med pemetrexed statistiskt överlägsen placebo när det gäller total överlevnadstid (median 13,9 månader mot 11,0 månader, riskförhållande = 0,78, 95% KI = 0,64-0,96, $p=0,0195$). När denna finala överlevnadsanalys gjordes var 28,7% av patienterna i pemetrexed -armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7% av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av pemetrexed var konsekvent tvärs över subgrupperna (inkluderande sjukdomsstadium, induktionssvar, ECOG performance status, rökning, kön, histologi och ålder) och liknade den som setts i de ojusterade analyserna av total överlevnadstid och progressionsfri överlevnadstid. Ett- och tvåårs överlevnadstid för patienter med pemetrexed var 58% respektive 32%, jämfört med 45% och 21% för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av pemetrexed och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för pemetrexed-armen och 14,0 månader för placeboarmen (riskförhållande = 0,78, 95% KI = 0,64-0,96). Andelen patienter som fick poststudiebehandling var 64,3% för pemetrexed och 71,7% för placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) för fortsatt pemetrexed underhållsbehandling i jämförelse med placebo hos patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepiteltyp (mätt från randomisering)



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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Variabiliteten på clearance mellan patienter är måttlig, 19,3 %. Pemetrexeds totala systemiska exponering (AUC) och maximal plasmakoncentration ökar proportionellt med dosen. Pemetrexeds farmakokinetik är densamma även efter flera behandlingscykler.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är färdigt att använda och får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Infusionspåsen borttagen från skyddsförpackningen

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av pemetrexed i infusionspåse när den väl avlägsnats från skyddsförpackningen visades i 30 dagar vid rumstemperatur om det var skyddat från ljus och 7 dagar i rumstemperatur om det inte var skyddat från ljus.

Förvara infusionspåsen i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Infusionspåse efter att proppens försegling har brutits

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, förvaringstider och skick före användning är användarens ansvar och får inte vara längre än 24 timmar i rumstemperatur, såvida inte aseptisk teknik används för att spika sterilt. Infusionsset för IV administrering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pemetrexed SUN 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml och 11 mg/ml, infusionsvätska, lösning, levereras sterilt i flexibla flerskiktspåsar av icke-PVC (filmstruktur: VMPET /ad/ (LLDPE /tie/ Active Barrier /tie/ LLDPE) /ad/ (HDPE / LLDPE / COP / LLDPE / HDPE) med en aluminiumpåse tillsammans med en 200 cc syrgasbehållare. Proppen till infusionspåsen Minitulip (Polycarbonate Minitulipe M95A spike port) består av en spikport med en klorbutyl (latexfri) 6321 GS fog och en polyolefin RFT-kopplingsslang används.

Pemetrexed SUN 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml och 11 mg/ml, infusionsvätska, lösning, levereras sterilt i flexibla flerskiktade infusionspåsar av icke-PVC (filmstruktur: VMPET /ad/ (LLDPE /tie/ Active Barrier /tie/ LLDPE) /ad/ (HDPE / LLDPE / COP / LLDPE / HDPE) skyddsförpackade med en aluminiumpåse med ett transparent fönster tillsammans med en 200 cc syrepupptagare och en syreindikator. Minitulips infusionspåse består av en Minitulipe M95A spikport i polykarbonat med en klorbutyl (latexfri) 6321 GS fog, och polyolefin RFT-kopplingsslang används.

Olika färgkoder som används för att trycka olika styrkor på skyddsförpackningen fastställs enligt följande för att underlätta skillnaden mellan produktstyrkorna.



Pemetrexed SUN infusionsvätska, lösning är förpackad i kartonger som vardera innehåller 1 eller 5 infusionspåsar med engångsdos om 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

- Beräkna dosen och bestäm vilken styrka av Pemetrexed SUN infusionspåse som är aktuell.
- Inspektera produktförpackningen för eventuella skador. Använd inte om det finns tecken på manipulering.
- Applicera patientspecifik etikett på skyddsförpackningen.

Avlägsnande av infusionspåsen från skyddsförpackningen och inspektion av infusionspåsen

- **För skyddsförpackning med fönster:** använd läkemedlet om syreindikatorn är rosa innan du öppnar skyddsförpackningen för att ta bort infusionspåsen; använd inte läkemedlet om syreindikatorn är blå innan du öppnar skyddsförpackningen. (Syreindikatorn finns i de påsar som är skyddsförpackade med en aluminiumpåse med ett genomskinligt fönster).
- Riv av skyddsförpackningen vid skåran. Använd inte om skyddsförpackningen tidigare har öppnats eller skadats.
- Ta bort infusionspåsen från skyddsförpackningen.
- Använd endast om infusionspåsen och förseglingen är intakta. Kontrollera före administrering om det finns några läckage genom att klämma hårt på påsen. Om läckage upptäcks, kassera påsen och lösningen eftersom steriliteten kan vara försämrad.
- Parenterala läkemedel måste inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Administrera inte om partiklar observeras.

Administrering

- Bryt proppförseglingen genom att trycka på ena sidan med handen.
- Använd aseptisk teknik och fäst det sterila administreringssetet.
- Se bruksanvisningen som medföljer administreringssatsen.

Försiktighetsåtgärder

- Får inte användas i seriekoppling.
- För inte in tillsatser i infusionspåsen.
- Infusionsvätskan är färdig att användas och får inte blandas med andra läkemedel.
- Pemetrexed SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för engångsbruk.

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Pemetrexed SUN infusionsvätska, lösning. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pemetrexed SUN 5 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63487
Pemetrexed SUN 6 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63488
Pemetrexed SUN 6,5 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63489
Pemetrexed SUN 7 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63490
Pemetrexed SUN 7,5 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63491
Pemetrexed SUN 8 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63492
Pemetrexed SUN 8,5 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63493
Pemetrexed SUN 9 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63494
Pemetrexed SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63495
Pemetrexed SUN 11 mg/ml infusionsvätska, lösning: 63496

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2024-06-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-11