

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med pulver inneholder 100 mg pemetreksed (som dinatrium)

Hjelpestoff med kjent effekt:

Ett hetteglass med pulver inneholder tilnærmet 11 mg med natrium.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med pulver inneholder 500 mg pemetreksed (som dinatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Ett hetteglass med pulver inneholder tilnærmet 54 mg med natrium.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med pulver inneholder 1000 mg pemetreksed (som dinatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Ett hetteglass med pulver inneholder tilnærmet 108 mg med natrium.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til lysegult lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Malignt pleuralt mesoteliom

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Pemetrexed Sandoz er indisert som monoterapi til annenlinje behandling av pasienter med

lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pemetrexed Sandoz i kombinasjon med cisplatin

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

Pemetrexed Sandoz som monoterapi

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

Premedisinering

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

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

Overvåking

Pasienter som får pemetreksed bør overvåkes før hver dose ved hjelp av full blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodlegemer (WCC) og blodplater. Før hver omgang kjemoterapi skal det tas prøver for blodkjemi for vurdering av nyre- og leverfunksjon. Før hver ny omgang med kjemoterapi skal pasientene ha følgende: absolutt antall nøytrofile (ANC) bør være ≥ 1500 celler/mm³ og blodplater bør være $\geq 100\,000$ celler/mm³. Kreatininclearance må være ≥ 45 ml/min. Totalt bilirubin bør være $\leq 1,5$ ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase (AP), aspartat aminotransferase (ASAT eller SGOT) og alanin aminotransferase (ALAT eller SGPT) bør være ≤ 3 ganger øvre grenseverdi for det normale. Alkalisk fosfatase, ASAT og ALAT ≤ 5 ganger øvre normalgrense er akseptabelt hvis leveren er tumorinvolvert.

Dosejusteringer

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

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

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

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

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

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

^b Unntatt nevrotoksitet

Dersom nevrotoksitet foreligger vil dosejusteringsanbefalinger for Pemetrexed Sandoz og cisplatin oppgis i Tabell 3. Pasienten bør avslutte behandlingen hvis nevrotoksitet av Grad 3 eller Grad 4 foreligger.

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

^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC versjon 2.0; NCI 1998) – vanlige toksisitetskriterier

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrik populasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: (Standard cockcroft og gault formel eller Glomerulær Filtrasjonshastighet, målt ved Tc99m-DPTA serum clearance-metoden)

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte:

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

Samtidig vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Et utilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance lavere enn 45 ml/min har vært undersøkt,

derfor anbefales det ikke å bruke pemetreksed til slike pasienter (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45 til 79 ml/min), bør unngå å ta ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og acetylsalisylsyre (> 1,3 gram daglig) i 2 dager før, på samme dag og 2 dager etter pemetreksed-behandling (se pkt. 4.5). Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som er vurdert for pemetreksed-behandling bør seponere NSAIDs med lang halveringstid i minst 5 dager før, på samme dag og i minst 2 dager etter pemetreksed-administreringen (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 54 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 108 mg natrium (finnes i bordsalt) per hetteglass. Dette tilsvarer 5,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pemetreksed elimineres hovedsakelig uendret via nyrene ved tubulær sekresjon og i mindre grad ved glomerulær filtrasjon. Samtidig administrasjon av nyretoksiske legemidler (for eksempel aminoglykosider, sløymefdiuretika, platinaforbindelser, syklosporin) kan forårsake nedsatt clearance av pemetreksed. Denne kombinasjonen bør brukes med varsomhet. Kreatininclearance bør om nødvendig overvåkes nøye.

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

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

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

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

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

Interaksjoner som er felles for alle cytotoksiske midler

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

Samtidig bruk er kontraindisert: Vaksine mot gul feber: fare for dødelig generell vaksiniasykdom (se pkt. 4.3).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner:

Pemetreksed kan ha skadelige effekter på arvematerialet. Kvinner i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med pemetreksed og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Kjønnsmodne menn anbefales å bruke effektive prevensjonstiltak bør frarådes å få barn i løpet av behandlingen og i opp til 3 måneder etterpå.

Graviditet:

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

Amming:

Det er ukjent hvorvidt pemetreksed utskilles i morsmelk hos mennesker. Bivirkninger hos et diende spedbarn kan ikke utelukkes. Amming må avsluttes under behandlingen med pemetreksed (se pkt. 4.3).

Fertilitet:

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene relatert til pemetreksed enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mucositis og stomatitt. Andre uønskede hendelser inkluderer nyretoksitet, økning i aminotransferaser, alopeci, fatigue (utmattelse), dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Hendelser som er sett med sjelden frekvens inkluderer Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Tabell 4 angir bivirkninger uavhengig av hvilken sammenheng de har med pemetreksed, enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin fra de pivotale registreringsstudiene (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN and PARAMOUNT) og fra perioden etter markedsføring.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens. Følgende konvensjon er brukt for frekvensklassifisering:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4. Frekvens av alle grader av bivirkninger, uavhengig av hvilken sammenheng de har med de pivotale registreringsstudiene: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA og Cisplatin vs GEMZAR og Cisplatin), JMCH (ALIMTA pluss Cisplatin vs Cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (Pemetrexed pluss beste støttebehandling (BSC) vs placebo pluss BSC) og i perioden etter markedsføring.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
--------------------	---------------	---------	----------------	---------	---------------	------------

(MedDRA)						
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon ^a Faryngitt	Sepsis ^b			Dermo-hypodermitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Redusert hemoglobin	Febril nøytropeni Reduserte blodplater	Pancytopeni	Autoimmun hemolytisk anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering				
Nevrologiske sykdommer		Smaksforandring Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag Intrakraniell blødning			
Øyesykdommer		Konjunktivitt Tørre øyne Økt lakrimasjon Keratokonjunktivitt sicca Øyelokksødem Overflatesykdom på øyet				
Hjertesykdommer		Hjertesvikt Arytmi	Angina Myokardinfarkt Koronar arteriesykdom Supraventrikulær arytmi			
Karsykdommer			Perifer iskemi ^c			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonal emboli Interstitiell pneumonitt ^{bd}			
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Anoreksi Oppkast Diaré Kvalme	Dyspepsi Forstoppelse Abdominale smerter	Rektal blødning Gastrointestinal blødning Intestinal perforasjon Øsofagitt Kolitt ^e			

Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet alanin aminotransferase Forhøyet aspartat aminotransferase		Hepatitt		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Hudeksfoliasjon	Hyperpigmentering Pruritus Erythema multiforme Alopesi Urtikaria		Erytem	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Pemfigoid Bulløs dermatitt Ervervet epidermolysis bullosa Erytematøst ødem ^f Pseudocellulitt Dermatitt Eksem Prurigo	
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert kreatininclearance Økt blodkreatinin ^c	Nyresvikt Redusert glomerulær filtrasjonshastighet				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulær nekrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Pyreksi Smerter Ødem Brystsmerter Mukosal inflammasjon				
Undersøkelser		Forhøyet gamma-glutamyltransferase				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Stråleindusert øsofagitt Stråleindusert pneumonitt	Recall fenomenon		

^a med eller uten nøytropeni

^b i noen tilfeller fatalt

^c fører i noen tilfeller til nekrose i ekstremiteter

^d med respiratorisk svikt

^e sett kun i kombinasjon med cisplatin

^f hovedsaklig i underekstremiteter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Folsyreanaloger, ATC-kode: L01BA04

Pemetreksed er et antikreft antifolatmiddel med multiple mål, som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for celledivisjonen.

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

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

Klinisk effekt

Mesoteliom

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

Under studien ble lavdose folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd lagt inn i pasientenes behandling for å redusere toksisiteten. Den primære analysen i denne studien ble gjort på populasjonen som omfattet alle pasienter randomisert til en behandlingsarm hvor de fikk studiemiddelet (randomisert og behandlet). En subgruppeanalyse ble gjennomført på pasienter som fikk folsyre og vitamin B₁₂-tilskudd gjennom hele studiens behandlingstid (fullt tilskudd). Resultatet av disse analysene på effekten er sammenfattet i tabellen nedenfor:

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

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

Forkortelser: KI = konfidensintervall

* p-verdien viser til sammenligning mellom behandlingsarmene.

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

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

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

NSCLC, andrelinjebehandling:

En multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie av pemetreksed sammenlignet med docetaxel i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter forutgående kjemoterapi har vist median overlevelsestider på 8,3 måneder hos pasienter som er behandlet med pemetreksed ("Intent-To-Treat"-populasjon n=283) og 7,9 måneder hos pasienter behandlet med docetaxel (ITT n=288). Forutgående kjemoterapi inkluderte ikke pemetreksed. En analyse av NSCLC- histologiens betydning for behandlingseffekten på total overlevelse, var til fordel for Alimta vs docetaxel hos pasienter med annen enn predominant plateepitelhistologi (n=399, 9,3 vs. 8,0 måneder, justert HR = 0,78; 95 % KI = 0,61-1,00, p=0,047) og var til fordel for docetaxel blant pasienter med plateepitelhistologi (n=172, 6,2 vs. 7,4 måneder, justert HR = 1,56; 95 % KI = 1,08-2,26, p=0,018).

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innen de histologiske undergruppene.

Begrensede kliniske data fra en separat randomisert, fase 3, kontrollert studie antyder at effektdata (total overlevelse, progresjonsfri overlevelse) for pemetreksed er tilnærmet like for pasienter tidligere

behandlet med docetaksel (n=41) og pasienter som tidligere ikke er blitt behandlet med docetaksel (n=540).

Tabell 6: Effekt av pemetreksed versus docetaksel i NSCLC – ITT-populasjon

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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; ITT = behandlingshensikt (intent-to-treat); n = total populasjonstørrelse.

NSCLC, førstelinjebehandling:

En multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie med pemetreksed pluss cisplatin mot gemcitabin pluss cisplatin hos kjemonaive pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIb eller IV) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), viste at pemetreksed pluss cisplatin (Intent-to-Treat (ITT) populasjon, n=862) nådde primært endepunkt og viste tilsvarende klinisk effekt som gemcitabin pluss cisplatin (ITT, n=863) på total overlevelse (justert hazard ratio 0,94; 95 % KI = 0,84-1,05). Alle pasientene i denne studien hadde en ECOG performance status på 0 eller 1.

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

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

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

Tabell 7: Effekt av pemetreksed pluss cisplatin vs. gemcitabine pluss cisplatin i førstelinje ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – ITT-populasjon og histologiske undergrupper.

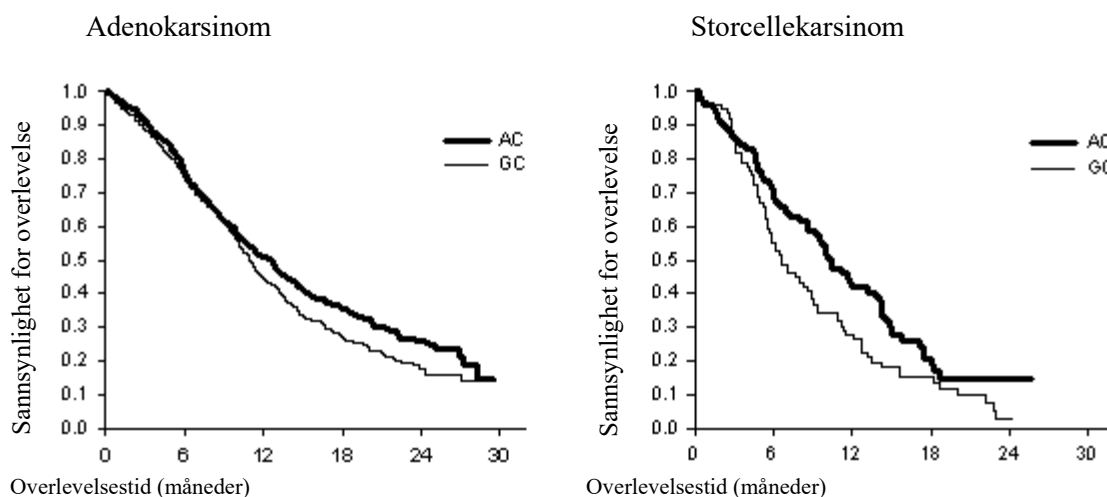
ITT-populasjon og histologiske undergrupper	Median total overlevelse i måneder (95 % KI)		Justert hazard ratio (HR) (95 % KI)	Superiorit y p-verdi
	Pemetreksed + cisplatin	Gemcitabin + cisplatin		

ITT-populasjon (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenokarsinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Storcellet karsinom (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Andre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plateepitelkarcino m (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Forkortelser: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; N = total populasjonsstørrelse.

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

Kaplan Meier diagrammer av total overlevelse etter histologi



AC: Pemetrexed + Cisplatin
GC: Gemcitabin + Cisplatin

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

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

NSCLC, vedlikeholdsbehandling

JMEN

En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3-studie (JMEN) sammenlignet effekten og sikkerheten av vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss beste støttebehandling (BSC) (n=441) med placebo pluss BSC (n=222) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke viste progresjon etter 4 sykluser med førstelinje dublett med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med gemcitabin, paklitaxel eller docetaxel. Førstelinje dublett med pemetreksed var ikke inkludert. Alle pasientene som var inkludert i denne studien hadde en ECOG-performance status på 0 eller 1. Pasientene fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunktet for randomisering etter fullført førstelinje(induksjons)behandling. Pasientene fikk median 5 sykluser med

vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 3,5 sykluser med placebo. Totalt 213 pasienter (48,3 %) fullførte ≥ 6 sykluser, og totalt 103 pasienter (23,4 %) fullførte ≥ 10 behandlingssykluser med pemetreksed.

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

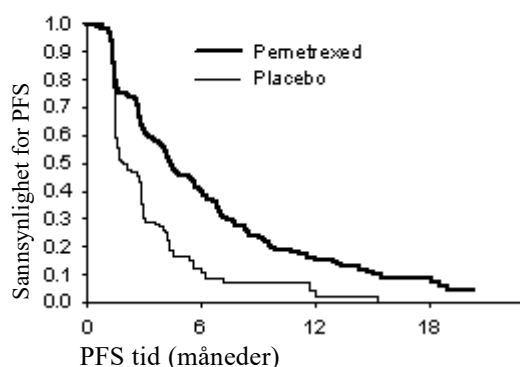
I overensstemmelse med andre pemetreksed-studier ble en forskjell i effekt i følge NSCLC-histologi sett i JMEN. For pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (n=430, uavhengig vurdert populasjon) var median PFS 4,4 måneder for pemetreksed-armen og 1,8 måneder for placeboarmen, hazard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

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

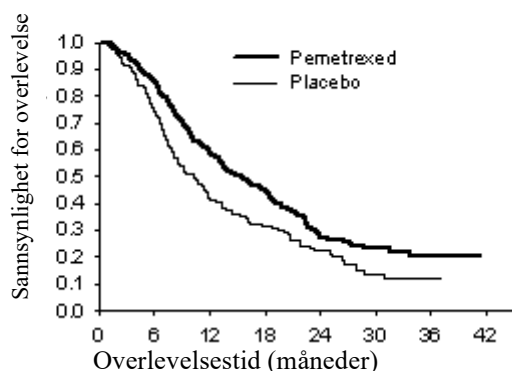
Det ble ikke sett noen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen for pemetreksed innenfor de histologiske undergruppene.

JMEN: Kaplan Meier-diagrammer av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) for pemetreksed versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi:

Progresjonsfri overlevelse



Totaloverlevelse



PARAMOUNT

En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-3 studie (PARAMOUNT) sammenlignet effekt og sikkerhet av fortsatt vedlikeholdsbehandling med pemetreksed pluss BSC (n=359) med placebo pluss BSC (n= 80) hos pasienter med lokalavansert (stadium IIIB) eller metastaserende (stadium IV) NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi som ikke viste progresjon etter 4 sykluser førstelinje dublett-terapi med pemetreksed i kombinasjon med cisplatin. Av de 939 pasientene som fikk behandling med pemetreksed pluss cisplatin induksjon, ble 539 av pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling med pemetreksed eller placebo. 44,9 % av de randomiserte pasientene hadde komplett eller partiell respons og 51,9 % responderte med stabil sykdom på pemetreksed pluss cisplatin induksjon. Pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling

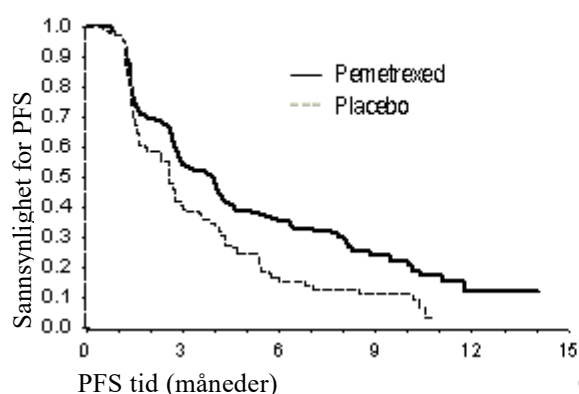
skulle ha en ECOG-performance status på 0 eller 1. Median tid fra start av pemetreksed pluss cisplatin induksjonsterapi til start av vedlikeholdsbehandling var 2,96 måneder både i pemetreksed-armen og placebo-armen. Randomiserte pasienter fikk vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon. Effekt og sikkerhet ble målt fra tidspunkt for randomisering etter fullført førstelinje (induksjon) behandling. Median var 4 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed og 4 sykluser med placebo. Totalt 169 pasienter (47,1 %) fullførte ≥ 6 sykluser vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, noe som representerte minst 10 totale sykluser av pemetreksed.

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

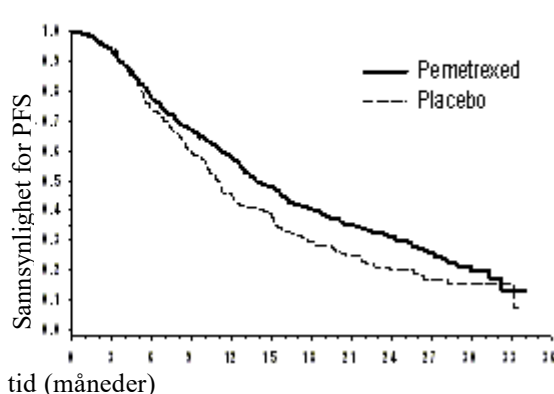
Etter pemetreksed pluss cisplatin i induksjonsbehandling (4 sykluser), var behandlingen med pemetreksed statistisk superior i forhold til placebo for total overlevelse (median 13,9 måneder versus 11,0 måneder, hazard ratio=0,78, 95 % KI=0,64-0,96, p=0,0195). Ved tidspunktet for denne siste overlevelsesanalysen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

PARAMOUNT: Kaplan Meier-diagram av progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for fortsatt pemetreksed vedlikeholdsbehandling versus placebo hos pasienter med NSCLC annet enn predominant plateepitelhistologi (målt fra randomisering):

Progresjonsfri overlevelse



Total overlevelse



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pemetrekseds farmakokinetiske egenskaper etter administrasjon som monoterapi er vurdert i 426 kreftpasienter med forskjellige solide tumortyper ved dosenivåer fra 0,2 til 838 mg/m² gitt som

infusjon over 10 minutter. Pemetreksed har et "steady-state" distribusjonsvolum på 9 l/m^2 . *In vitro*-studier viser at ca. 81 % av pemetreksed er plasmaproteinbundet. Bindingen ble ikke merkbart påvirket av nedsatt nyrefunksjon av varierende grad. Pemetreksed gjennomgår begrenset levermetabolisme. Pemetreksed elimineres hovedsakelig gjennom urinen, med 70 % til 90 % av administrert dose gjenfunnet uendret i urinen i løpet av de første 24 timer etter administrasjon. Studier gjort *in vitro* indikerer at pemetreksed skilles aktivt ut av OAT3 (organisk anion transportør). Total systemisk clearance for pemetreksed er 91,8 ml/min og eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5 timer i pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance på 90 ml/min) Intra-pasient variabilitet for clearance ligger på et moderat nivå med 19,3 %. Totalt systemisk opptak av pemetreksed (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon øker proporsjonalt med dosen. Farmakokinetikken til pemetreksed er konsistent gjennom flere behandlingssykluser.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Pemetreksedadministrasjon til hannmus forårsaket reproduksjonstoksisitet karakterisert ved nedsatt fertilitetsrate og testikulær atrofi. I en studie med beaglehunder over 9 måneder med intravenøs bolusinjeksjon, ble det observert endringer i testiklene (degenerasjon/nekrose av spermieproduserende epitel). Dette antyder at pemetreksed kan svekke fruktbarheten hos menn. Hunnens befruktningsdyktighet har ikke vært undersøkt.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Saltsyre (til justering av pH)
Natriumhydroksid (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Pemetreksed er fysisk uforlikelig med oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, deriblant laktert Ringers væske og Ringers væske.
Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet for Pemetrexed Sandoz oppløsning etter rekonstituering er påvist til 4 dager ved 2-8 °C og 4 dager under 25 °C.

Kjemisk og fysisk stabilitet for Pemetrexed Sandoz tilberedt infusjonsvæske etter fortynning er påvist til 4 dager ved 2-8 °C og 2 dager under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom produktet ikke anvendes straks er varigheten og forholdene for oppbevaring brukerens ansvar, og oppbevaring bør ikke overstige 24 timer ved 2-8°C, unntatt hvis tilberedningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs 10 ml hetteglass (glass type I) med klorbutylgummipropp og aluminiumshette med ett vippelekk som inneholder 100 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass med beskyttende plastemballasje.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs 50 ml hetteglass (glass type I) med klorbutylgummipropp og aluminiumshette med ett vippelekk som inneholder 500 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass med beskyttende plastemballasje.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs 100 ml hetteglass (glass type I) med klorbutylgummipropp og aluminiumshette med ett vippelekk som inneholder 1000 mg pemetreksed.

Pakning med ett hetteglass med beskyttende plastemballasje.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Sandoz som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 500 mg

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

Tilbered 1000 mg hetteglass med 40 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til lysegul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortynning er nødvendig.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel) eller med glucose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelige med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposser.
6. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk. Ubrukt legemiddel eller avfallsprodukter må destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Forsiktighetsregler for tilberedning og administrasjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2015
Dato for siste fornyelse: 19. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Østerrike

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Østerrike

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana -
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 100 mg pemetreksed (som dinatrium).
Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhet for det rekonstituerte produktet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1037/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhet for det rekonstituerte produktet.

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg pemetreksed (som dinatrium).
Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhet for det rekonstituerte produktet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1037/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 1000 mg pemetreksed (som dinatrium).

Etter tilberedning inneholder hvert hetteglass 25 mg/ml pemetreksed.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP.

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhet for det rekonstituerte produktet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1037/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pemetreksed
Intravenøs bruk etter oppløsning og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

pemetreksed

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pemetrexed Sandoz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pemetrexed Sandoz
3. Hvordan du bruker Pemetrexed Sandoz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pemetrexed Sandoz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pemetrexed Sandoz er og hva det brukes mot

Pemetrexed Sandoz er et legemiddel som brukes til behandling av kreft.

Pemetrexed Sandoz gis i kombinasjon med cisplatin, et annet legemiddel mot kreft, til behandling av ondartet pleuralt mesoteliom, en form for kreft som angriper foringen av lungene, til pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

Pemetrexed Sandoz gis også i kombinasjon med cisplatin som innledende behandling av pasienter med langtkommen lungekreft.

Pemetrexed Sandoz kan forskrives til deg dersom du har langtkommen lungekreft og sykdommen har respondert på behandling, eller i stor grad er uforandret etter innledende kjemoterapi.

Pemetrexed Sandoz brukes også til behandling av pasienter med langtkommen lungekreft, der sykdommen har utviklet seg etter at annen innledende kjemoterapi har vært benyttet.

2. Hva du må vite før du bruker Pemetrexed Sandoz

Bruk ikke Pemetrexed Sandoz:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor pemetreksed eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer; du skal avbryte ammingen så lenge behandlingen med Pemetrexed Sandoz varer.
- dersom du nylig har fått eller skal ha vaksine mot gul feber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykehusapotek før du bruker Pemetrexed Sandoz.

Hvis du har eller har hatt nyreproblemer, skal du kontakte legen eller sykehusapoteket, fordi det kan hende at du ikke kan bruke Pemetrexed Sandoz.

Før hver infusjon skal det tas blodprøver for å vurdere om du har tilstrekkelig god nyre- og leverfunksjon, og for å kontrollere at du har høye nok verdier av blodcellemålinger til å kunne få Pemetrexed Sandoz. Legen kan bestemme at dosen skal endres eller utsette behandlingen av deg, avhengig av din generelle helsetilstand og av om blodprøveverdiene dine er for lave. Hvis du også får cisplatin vil legen forsikre seg om at du får tilført nok væske og at du får nødvendig behandling før og etter at du har fått cisplatin, for å unngå at du kaster opp.

Dersom du har fått eller skal få stråleterapi må du si det til legen din, fordi det kan oppstå en tidlig eller sen strålingsreaksjon ved bruk av Pemetrexed Sandoz.

Hvis du nylig er vaksinert må du si det til legen din siden dette muligens kan forårsake uheldige effekter sammen med Pemetrexed Sandoz.

Dersom du har en hjertelidelse eller tidligere har hatt en hjertelidelse skal du fortelle det til legen din.

Hvis du har væskeansamling rundt lungene, kan legen bestemme at væsken må fjernes før du kan få Pemetrexed Sandoz.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn eller ungdom, da det ikke er erfaring med dette legemidlet hos barn og ungdom under 18 års alder.

Andre legemidler og Pemetrexed Sandoz

Si fra til legen om du bruker medisin mot smerter eller betennelser (hevelser), som for eksempel "ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler" (NSAIDs), inkludert reseptfrie legemidler (slike som ibuprofen). Det finnes mange typer NSAIDs med varierende virketider. Ut ifra planlagt dato for Pemetrexed Sandoz-behandling og/eller ut ifra nyrefunksjonen din, kan legen ha behov for å anbefale hva slags medisiner du kan ta og når du kan ta dem. Hvis du er usikker, kan du spørre legen eller farmasøyten/apoteket om noen av legemidlene du bruker er NSAIDs.

Rådfør deg med lege eller sykehusapoteket dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid må du **si fra til legen**. Pemetrexed Sandoz skal ikke brukes under graviditet. Legen kan fortelle deg om mulig risiko ved å bruke Pemetrexed Sandoz under graviditeten. Kvinner må bruke effektiv prevensjon under Pemetrexed Sandoz-behandling og i 6 måneder etter å ha mottatt siste dose.

Amming

Si fra til legen hvis du ammer.

Amming må avbrytes under Pemetrexed Sandoz-behandlingen.

Fertilitet

Menn rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under og opp til 3 måneder etter avsluttet Pemetrexed Sandoz-behandling, og skal derfor benytte sikker prevensjon under og i opp til 3 måneder etter endt behandling. Dersom du ønsker å få barn i løpet av behandlingen eller i løpet av de 3 månedene etter behandlingen, bør du rådføre deg med lege eller apotek. Pemetrexed kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med lege for å få råd om lagring av sædceller før behandlingen begynner.

Kjøring og bruk av maskiner

Pemetrexed Sandoz kan gjøre at du føler deg trett. Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Pemetrexed Sandoz inneholder natrium.

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 54 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 108 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 5,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Pemetrexed Sandoz

Dosen av Pemetrexed Sandoz er 500 mg for hver kvadratmeter kroppsoverflate. Høyden og vekten måles for å beregne kroppsoverflaten din. Legen bruker størrelsen på arealet av kroppsoverflaten til å bestemme riktig dose til deg. Dosen kan justeres eller behandlingen utsettes avhengig av blodprøveverdiene og din generelle helsetilstand. En sykehusfarmasøyt, en sykepleier eller en lege har blandet opp Pemetrexed Sandoz-pulveret med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, før du får det.

Du får alltid Pemetrexed Sandoz som infusjon i en av venene. Infusjonen varer omtrent 10 minutter.

Når Pemetrexed Sandoz gis i kombinasjon med cisplatin:

Legen eller farmasøyten beregner dosen din ut fra høyde og vekt. Cisplatin gis også som infusjon i en av venene og gis omtrent 30 minutter etter at infusjonen med Pemetrexed Sandoz er avsluttet. Infusjonen med cisplatin varer omtrent 2 timer.

Du vil vanligvis få infusjonen en gang hver 3. uke.

Medisiner i tillegg:

Kortikosteroider: legen gir deg resept på steroid-tabletter (tilsvarende 4 mg deksametason to ganger om dagen) som du må ta dagen før, samme dag og dagen etter Pemetrexed Sandoz-behandlingen. Dette legemidlet får du for at du skal få færre og mindre alvorlige tilfeller av hudreaksjoner som du kan erfare i løpet av behandlingen mot kreft.

Vitamintilskudd: legen vil gi resept på folsyre (vitaminer) som skal tas som tabletter eller et multivitaminmiddel som inneholder folsyre (350 til 1000 mikrogram) som du må ta én gang daglig så lenge du får Pemetrexed Sandoz. Du må ta minst 5 doser i løpet av de 7 siste dagene før første dose med Pemetrexed Sandoz. Du må fortsette å ta folsyre i 21 dager etter siste dose med Pemetrexed Sandoz. Du vil også få en injeksjon vitamin B₁₂ (1000 mikrogram) i løpet av uken før Pemetrexed Sandoz gis, og deretter omtrent hver 9. uke (tilsvarende 3 kurer med Pemetrexed Sandoz-behandling). Vitamin B₁₂ og folsyre gis for å redusere mulige bivirkninger av kreftbehandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må straks kontakte legen dersom du legger merke til noe av det følgende:

- Feber eller infeksjon (vanlig): hvis du har feber på 38 °C eller høyere, svette eller har andre tegn på infeksjon (fordi du kan ha lavere verdier av hvite blodlegemer enn normalt, noe som er svært vanlig). Infeksjonen (sepsis) kan være alvorlig og kan føre til dødsfall.
- Hvis du begynner å få brystmerter (vanlig) eller høy puls (mindre vanlig).
- Hvis du får smerter, rødme, hovner opp eller får sår i munnen (svært vanlig).
- Allergiske reaksjoner: hvis du får hudutslett (svært vanlig) / svie eller en prikkende følelse (vanlig), eller får feber (vanlig). Hudreaksjoner kan i sjeldne tilfeller være alvorlig, og kan føre til dødsfall. Ta kontakt med legen din hvis du får et alvorlig hudutslett, eller kløe, eller blemmedannelse (Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Hvis du blir trett, føler deg svak, lett blir andpusten eller hvis du er blek (fordi du kan ha lavere verdier av de røde blodlegemene enn normalt, noe som er svært vanlig).
- Hvis du har blødninger fra gummene, nesen eller munnen, eller blødninger som ikke gir seg, rødlig eller rosafarget urin, uventede blåmerker (fordi du kan ha lavere verdier av blodplater enn normalt, noe som er svært vanlig).
- Hvis du merker plutselig åndenød, intense brystmerter eller hoste med blodig oppspytt (uvanlig) (det kan bety at det er en blodpropp i en blodåre i lungene).

Bivirkninger med Pemetrexed Sandoz kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon
- Faryngitt (sår hals)
- Lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)
- Lavt antall hvite blodceller
- Lavt hemoglobinnivå (anemi)
- Smerter, rødhet, hevelser eller sår i munnen
- Manglende matlyst
- Oppkast
- Diaré
- Kvalme
- Hudutslett
- Hudavskalling
- Unormale blodverdier som viser redusert nyrefunksjon
- Utmattelse, tretthet (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Sepsis (infeksjon i blodet)
- Feber med lavt antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller)
- Lavt antall blodplater
- Allergisk reaksjon
- Væsketap
- Endret smakssans
- Skade på motoriske nerver som kan forårsake svakhet i muskler, og tap av muskler; hovedsaklig i armer og ben
- Skade på sensoriske nerver som kan forårsake tap av følelse, brennende smerte og ustø gange
- Svimmelhet
- Betennelse eller hevelse i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet)
- Tørre øyne
- Fuktige øyne
- Tørrhet i konjunktiva (hinnen som dekker øyelokkene og den hvite delen av øyet) og hornhinnen (det klare laget foran iris og pupillen).
- Hevelse i øyelokkene
- Øyelidelse med tørrhet, tårer, irritasjon og/eller smerte
- Hjertesvikt (tilstand som berører hjertemusklens pumpekraft)

- Ujevn hjerterytme
- Fordøyelseplager
- Forstoppelse
- Smerte i buken/magen
- Lever: økning av stoffer i blodet som produseres i leveren
- Økt hudpigmentering
- Hudkløe
- Utslett på kroppen som ligner «okseøye»
- Håravfall
- Blemmer
- Nyresvikt
- Redusert nyrefunksjon
- Feber
- Smerte
- Væskeansamling i kroppen som gir hevelse
- Brystsmerte
- Betennelse og sår i slimhinner i fordøyelseskanalen

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Reduksjon i antall røde og hvite blodceller, og blodplater
- Slag
- Hjerneslag ved at en arterie i hjernen er blokkert
- Blødning på innsiden av hodeskallen
- Angina (bryst smerter forårsaket av redusert blodstrøm til hjertet)
- Hjerteinfarkt
- Forsnevring eller blokkering av koronararteriene
- Unormal hjerterytme
- Mangelfull blodtilførsel til armer og ben
- Blokkering i en av lungearteriene
- Betennelse og arrdannelse i hinnen som dekker lungene, med pusteproblemer
- Friskt, rødt blod fra endetarmen
- Blødning i mage-tarmkanalen
- Rifter i tarmen
- Betennelse i slimhinnen i spiserøret
- Betennelse i slimhinnen i tykktarmen som kan gi blødning fra tarmen (bare sett i kombinasjon med cisplatin)
- Betennelse, hevelse, utslett og skader i slimhinnens overflate i spiserøret forårsaket av strålebehandling
- Betennelse i lungene forårsaket av strålebehandling

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Ødeleggelse av røde blodceller
- Anafylaktisk sjokk (alvorlig allergisk reaksjon)
- Leverbetennelse
- Rødhet i huden
- Hudutslett som utvikler seg gjennom et tidligere bestrålet område

Svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Infeksjoner i hud og bløtvev
- Stevens-Johnson syndrom (alvorlig reaksjon i hud og slimhinner som kan være livstruende)
- Toksik epidermal nekrolyse (alvorlig hudreaksjon som kan være livstruende)
- Autoimmun lidelse som resulterer i hudutslett og blemmer på bena, armene og buken
- Betennelse i huden med blemmer som er fylt med væske
- Skjør hud, blemmer og erosjoner og arrdannelse i huden
- Rødhet, smerte og hevelse hovedsaklig i bena

- Betennelse i hud og fett under huden (pseudocellulitt)
- Betennelse i huden (dermatitt)
- Betent, kløende, rød, sprukket og grov hud
- Intenst kløende flekker

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Diabetes som hovedsaklig skyldes nyreskade
- Sykdom i nyrene der visse celler som danner nyregangene dør

Du kan få hvilke som helst av disse symptomene/tilstandene. Du må gi legen beskjed straks du merker noen av disse bivirkningene.

Hvis du er bekymret for noen av bivirkningene, snakk med legen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pemetrexed Sandoz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering og infusjon:

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av rekonstituert oppløsning av Pemetrexed Sandoz er påvist til 4 dager ved 2-8 °C og 4 dager under 25 °C.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av Pemetrexed Sandoz tilberedt infusjonsvæske er påvist til 4 dager ved 2-8 °C og 2 dager under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom produktet ikke anvendes straks, er varigheten og forholdene for oppbevaring brukerens ansvar, og oppbevaring bør ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, unntatt hvis tilberedningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller en misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pemetrexed Sandoz

Virkestoff er pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Hvert hetteglass inneholder 100 milligram pemetreksed (som dinatrium).
Pemetrexed Sandoz 500 mg: Hvert hetteglass inneholder 500 milligram pemetreksed (som dinatrium).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Hvert hetteglass inneholder 1000 milligram pemetreksed (som dinatrium).

Etter tilberedning inneholder oppløsningen 25 mg/ml pemetreksed.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (til pH-justering). Se avsnitt 2 «Pemetrexed Sandoz inneholder natrium».

Hvordan Pemetrexed Sandoz ser ut og innholdet i pakningen

Pemetrexed Sandoz er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Det er et hvitt til lysegult frysetørret pulver.

Hver pakning med Pemetrexed Sandoz består av ett hetteglass med beskyttende plastemballasje som inneholder 100 mg, 500 mg eller 1000 mg pemetreksed.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, Unterach
4866 Østerrike

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Østerrike

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon.

1. Bruk aseptisk teknikk ved tilberedning og videre fortynning av pemetreksed til administrasjon av intravenøs infusjon.
2. Beregn dosen og antall hetteglass med Pemetrexed Sandoz som er nødvendig. Hvert hetteglass inneholder et overskudd med pemetreksed slik at den angitte mengde kan trekkes opp.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg:
Tilbered 100 mg hetteglass med 4,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 500 mg:

Tilbered 500 mg hetteglass med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:

Tilbered 1000 mg hetteglass med 40 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), som gir en oppløsning med 25 mg/ml pemetreksed.

Snu hvert hetteglass forsiktig opp ned til pulveret er helt oppløst. Denne oppløsningen er klar og har farge fra fargeløs til lysegul uten at produktets kvalitet er påvirket. pH for den tilberedte oppløsningen er mellom 6,6 og 7,8. **Ytterligere fortynning er nødvendig.**

4. Et passende volum av den tilberedte pemetreksedoppløsningen må fortynnes ytterligere til 100 ml ved hjelp av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel) eller med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmiddel), og administreres som en intravenøs infusjon over 10 minutter.
5. Pemetreksed infusjonsoppløsning som er tilberedt som beskrevet ovenfor er forlikelig med polyvinylklorid og polyolefinforede administrasjonssett og infusjonsposser. Pemetrexed er uforlikelig med fortynningsmidler som inneholder kalsium, inkludert injeksjon med Ringer-laktat-oppløsning og Ringer-oppløsning.
6. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt med hensyn på partikler og misfarging før de administreres. Ikke gi legemidlet dersom det observeres partikler.
7. Pemetreksedoppløsninger er bare til engangsbruk. Ubrukt legemiddel eller avfallsprodukter bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

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