

ALIMTA

M R EF

Lilly

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg
(Tillhandahålls ej) (vitt till ljus gult eller gröngult, frystorkat
pulver)

Cytostatikum

Aktiv substans:

Pemetrexed

ATC-kod:

L01BA04

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

ALIMTA pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg
och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 22 april 2022.

Indikationer

Malignt pleuramesoteliom

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

Icke-småcellig lungcancer

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

ALIMTA 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 Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Amning (se avsnitt Graviditet).

Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

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

ALIMTA i kombination med cisplatin

Den rekommenderade dosen av ALIMTA 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).

ALIMTA 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 Varningar och försiktighet).

För att minska toxiciteten skall patienter som behandlas med pemetrexed även erhålla tillägg av vitaminer (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 blodkemiprovet 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 tumörengagemang 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 ALIMTA och för kombinationsbehandling med cisplatin.

Tabell 1 – Dosanpassning för ALIMTA (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 ALIMTA och cisplatin)
Lägsta värde för trombocyter $< 50\,000/\text{mm}^3$ oavsett minsta värde på totalantalet neutrofila granulocyter	75% av tidigare dos (både ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA (som monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Icke-hematologisk toxicitet a, b

	ALIMTA-dos (mg/m²)	Cisplatin-dos (mg/m²)
Någon toxicitet av grad 3 eller 4 förutom mukosit	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
Mukosit, 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 ALIMTA och cisplatin anpassas enligt tabell 3. Om neurotoxicitet av grad 3 eller 4 observeras skall patienten avbryta behandlingen.

Tabell 3. Dosanpassning för ALIMTA (monoterapi eller kombinationsbehandling) och cisplatin – Neurotoxicitet

CTC ^a grad	ALIMTA-dos (mg/m ²)	Cisplatin-dos (mg/m ²)
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 ALIMTA skall avbrytas om hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3 eller 4 uppkommit efter 2 dosreduceringar. Behandlingen skall avbrytas omedelbart om neurotoxicitet grad 3 eller 4 observeras.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Pediatrik population

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

Patienter med försämrad njurfunktion (standard cockcroft and gault formula eller glomerulär filtrationshastighet mätt med Tc99m-DPTA serumclearance-metod) Pemetrexed utsöndras huvudsakligen oförändrad via njurarna. Patienter med kreatininclearance ≥ 45 ml/min behövde i de kliniska studierna ingen dosjustering, annat än den som rekommenderas för alla patienter. Data för användning av pemetrexed till patienter med kreatininclearance under 45 ml/min är otillräckliga. Därför skall dessa patienter inte erhålla pemetrexed (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av ALIMTA för anvisningar om beredning och spädning av ALIMTA före administrering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Pemetrexed kan hämma benmärgens funktion, vilket visar sig i neutropeni, trombocytopeni och anemi (eller pancytopeni) (se

avsnitt Biverkningar). 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 Dosering).

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 Dosering).

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 Dosering).

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 Dosering).

Patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min) skall undvika att ta icke-steroida

antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), som ibuprofen och acetylsalicylsyra (>1,3 g per dag), från 2 dagar före till 2 dagar efter pemetrexedadministreringen (se avsnitt Interaktioner). 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 Interaktioner).

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 Biverkningar).

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

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

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed (se avsnitt Graviditet).

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 strålningssensibiliserande läkemedel bör ske med försiktighet.

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

Hjälpämnen

ALIMTA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

ALIMTA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller ungefär 54 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

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

Samtidig administrering av substanser som också utsöndras tubulärt (t ex probenecid, penicillin) kan potentiellt leda till fördröjd clearance av pemetrexed. Kombination av pemetrexed och dessa läkemedel skall ske med försiktighet. Om nödvändigt skall kreatininclearance följas noggrant.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan höga doser av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs, som ibuprofen > 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 iakttas 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). 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 Kontraindikationer).

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 Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder / Födelsekontroll hos män och kvinnor

Pemetrexed kan ge genetiska skador. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling och 6 månader efter avslutad behandling med pemetrexed. Könsmogna män råds

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

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med pemetrexed saknas, men liksom andra antimetaboliter misstänks pemetrexed orsaka allvarliga missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer).

Fertilitet

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

Trafik

Effekter 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.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mycket vanliga biverkningar som rapporterats med pemetrexed, oavsett om det använts som monoterapi eller i kombination, är benmärgssuppression manifesterad som anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni; och gastrointestinala toxiciteter, manifesterade som anorexi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, faryngit, mukosit 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 $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare).

Tabell 4. Frekvens av samtliga biverkningar oavsett kausalitet med pemetrexed från pivotala registreringsstudier JMEI (Alimta vs docetaxel), JMDB (Alimta och cisplatin jämfört med Gemzar och

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

Organklassificering (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Har rapporterats
Infektioner och infestationer	Infektion ^a Faryngit	Sepsis ^b			Dermo-hypodermicit	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Minskning av hemoglobin	Febril neutropeni Minskning av antalet trombocyter	Pancytopeni	Immunmedierad hemolytisk anemi		
Immunsystemet		Hypersensitivitet		Anafylaktisk chock		
Metabolism och nutrition		Dehydrering				
Centrala och perifera		Smakförändringar	Cerebrovaskulär händelse			

era nervsyst emet		Perifer m otor neur opati Perifer s ensorisk neuropat i Yrsel	Ischemis k stroke Intrakran ial blödni ng			
Ögon		Konjunki vit Torra ögon Ökat tårflöde Keratoko njunktivit sicca Ögonlock södem Corneal dystrofi				
Hjärtat		Hjärtsvik t Arytmi	Angina Hjärtinfa rkt Kranskär lssjukdo m Suprave ntrikulär arrytmi			
Blodkär						

			Perifer is chemi ^c			
Andnings vägar, bröstkör g och me diastinu m			Lungemb oli Interstiti al lunginf lammati on ^{b,d}			
Magtarm kanalen	Stomatit Anorexi Kräkning ar Diarré Illamåen de	Dyspepsi Förstopp ning Buksmär ta	Rektal blödning Gastroint estinal bl ödning Intestinal perforati on Esofagit Kolit ^e			
Lever		Ökning av alanin aminotra nsferas och aspartat aminotra nsferas		Hepatit		
Hud och subkutan vävnad	Hudutsla g Fjällande hud	Hyperpig menterin g Pruritus		Erytem	Stevens-J ohnson s yndrom ^b	

		Erytem multiforme Alopeci Urtikaria			Toxisk epidermal nekrolysb Pemphigus Bullös dermatit Epidermolysis bullosa acquisita Erytematöst ödem f Pseudocellulitis Dermatit Eksem Prurigo	
Njurar och urinvägar	Minskat kreatinin clearance Kreatinin förhöjning ^e	Njursvikt Minskad glomerulär filtration				Nefrogen diabetes insipidus Renal tubulär nekros
Allmänna symptom	Trötthet	Feber Smärta				

och/eller symtom vid administ reringsst ället		Ödem Bröstsm ärtor Inflamm erad mukosa				
Undersö kningar		Förhöjd gammag lutamyltr ansferas (Gamma -GT / GGT)				
Kirurgisk a och medicins ka åtgärder			Strålning s- esofag it Strålning s-pneum onit	Lokala reaktion er i strålning sområde t (recall-fe nomen)		

^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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för ALIMTA för alla grupper av den pediatrika populationen för godkända indikationer.

Klinisk effekt

Mesoteliom

EMPHACIS, en enkelblind, randomiserad, fas 3-multicenterstudie i vilken ALIMTA plus cisplatin jämfördes med cisplatin, på kemoterapinaiva patienter med malignt pleuramesoteliom, har visat att patienter som behandlats med ALIMTA 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 ALIMTA plus cisplatin jämfört med cisplatin för malignt pleuramesoteliom

	Randomiserade och behandlade patienter		Patienter med komplett vitaminsubstitution	
Effektparameter	ALIMTA/ cisplatin (n=226)	Cisplatin (n=222)	ALIMTA/ 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)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)

(95 % KI)				
Log Rank p-värde ^a	0,001		0,008	
Tid till behandlin gssvikt 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 responsfre kvens ^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 ALIMTA/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 ALIMTA/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 ALIMTA/cisplatin-armen och försämring av lungfunktionen med tiden i kontrollarmen.

Data för behandling av malignt pleuramesoteliom med enbart ALIMTA är begränsade. ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA (Intent To Treat population n=283) och 7,9 månader för patienter som behandlats med docetaxel (ITT n=288).

Tidigare kemoterapi inkluderade inte ALIMTA.

En analys av den inverkan histologin av icke-småcellig lungcancer har på behandlingseffekten med avseende på total överlevnad visade att ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA jämfört med docetaxel för icke-småcellig lungcancer – ITT population

	ALIMTA	Docetaxel
Överlevnadstid (månader)	(n=283)	(n=288)
	8,3	7,9
	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
- Median (m)	0,99	
- 95 % KI för median	(0,82-1,20)	
- HR	0,226	
- 95 % KI för HR		
- Non-inferiority p-värde (HR)		
Progressionsfri överlevnadstid (månader)	(n=283)	(n=288)
	2,9	2,9
	0,97 (0,82-1,16)	
- Median		
- HR (95 % KI)		
Tid till behandlingssvikt (TTTF – månader)	(n=283)	(n=288)
	2,3	2,1
	0,84 (0,71-0,997)	
- Median		
- HR (95 % KI)		

Respons (n: kvalificerad för respons)	(n=264) 9,1 (5,9-13,2)	(n=274) 8,8 (5,7-12,8)
	45,8	46,4
- Responsfrekvens (%) (95 % KI)		
- 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA + cisplatin och gemcitabin + cisplatin som initial behandling vid icke-småcellig lungcancer – ITT-population och histologisk undergrupp

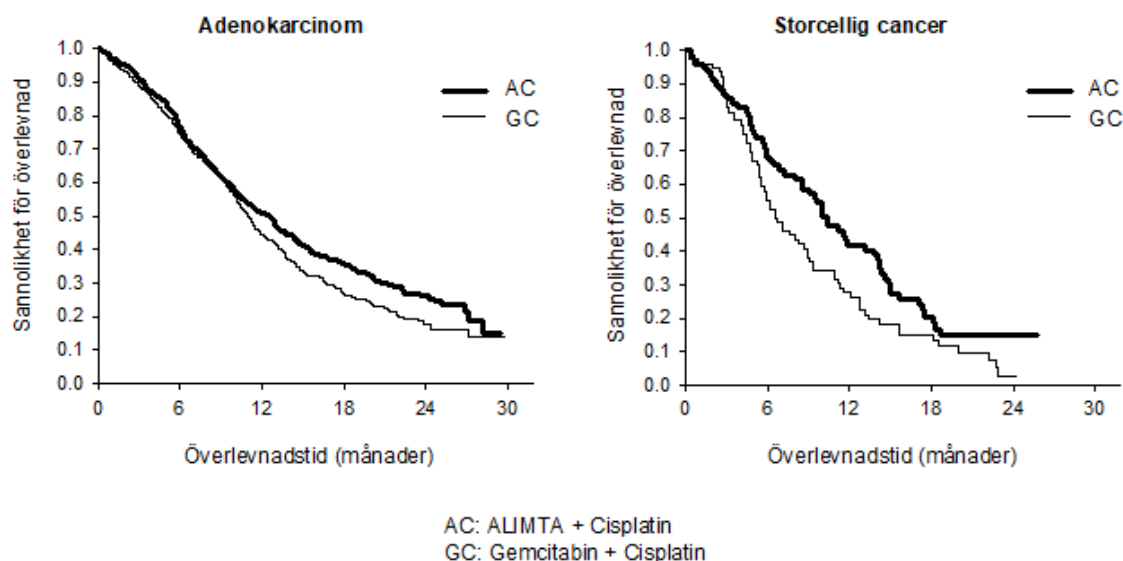
ITT-population och histologisk undergrupp	Total överlevnadstid i månader Median (95 % KI)				Justerat risk-förhållande (HR) (95 % KI)	p-värde (överlägsenhet)
	ALIMTA + cisplatin		gemcitabin + cisplatin			
ITT-population (n = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	n=862	10,3 (9,6 - 10,9)	n=863	0,94a (0,84 - 1,05)	0,259
		n=436		n=411		0,033

Adenokarcinom (n=847)	12,6 (10,7 - 13,6)		10,9 (10,2 - 11,9)		0,84 (0,71-0,99)	
Storcellig cancer (n=153)	10,4 (8,6 - 14,1)	n=76	6,7 (5,5 - 9,0)	n=77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Annan (n=252)	8,6 (6,8 - 10,2)	n=106	9,2 (8,1 - 10,6)	n=146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Skivepitelcells-cancer (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 ALIMTA plus cisplatin inom de histologiska undergrupperna.

Patienter som behandlades med ALIMTA och cisplatin behövde färre transfusioner (16,4 % mot 28,9 %, $p < 0,001$), transfusioner av röda blodkroppar (16,1 % mot 27,3 %, $p < 0,001$ och trombocyttransfusioner (1,8 % mot 4,5 %, $p = 0,002$). Patienterna krävde även mindre 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 ALIMTA i tillägg till bästa understödjande vård (BSC) ($n = 441$) med placebo plus BSC ($n = 222$) hos patienter med lokalt avancerad (Stage IIIb) 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. ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i ALIMTA-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 ALIMTA och 10,6 månader med placebo, riskförhållande = 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95, $p=0,01192$).

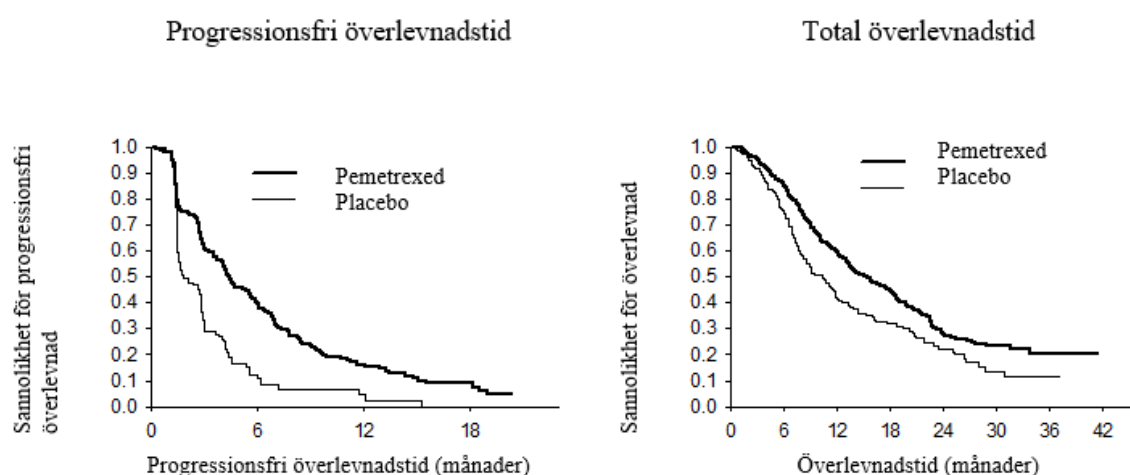
I överensstämmelse med andra ALIMTA-studier observerades i JMEN en skillnad i effekt beroende på histologin av den icke-småcelliga cancer. För patienter med icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp (n=430, oberoende granskning av populationen) var medianvärdet av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

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

JMEN: Kaplan Meier diagram av progressionsfri överlevnadstid (PFS) och total överlevnadstid (OS) av ALIMTA 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 ALIMTA i tillägg till BSC (n=359) med placebo plus BSC (n=180) hos patienter med lokalt avancerad

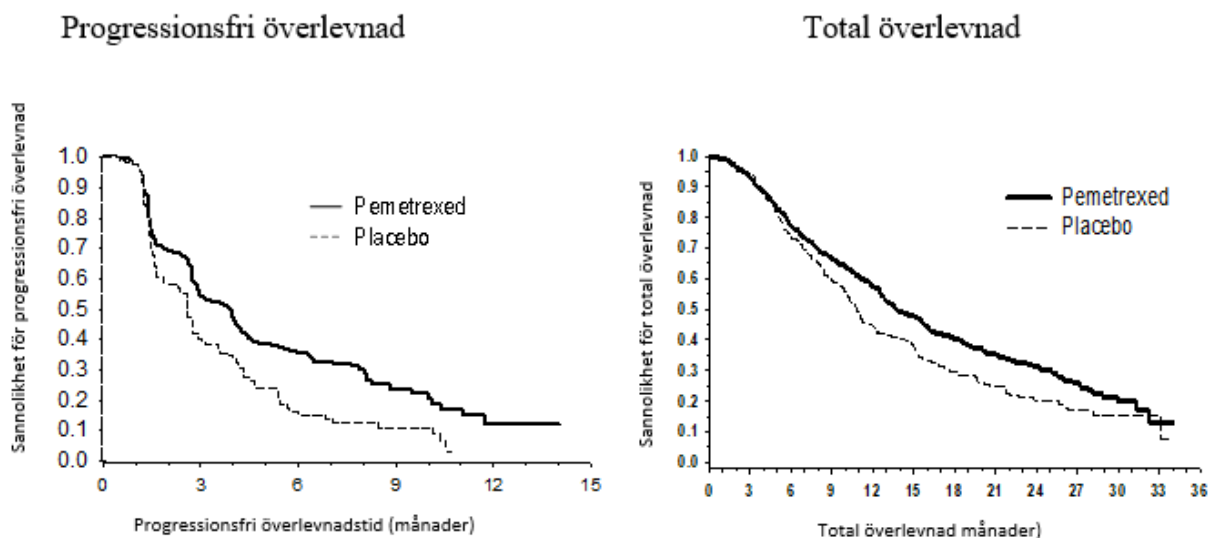
(Stage IIIb) eller metastaserad (Stage IV) NSCLC av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen, som inte progredierat efter 4 cykler initialt med en kombinationsbehandling av ALIMTA och cisplatin. Av de 939 patienter som fick ALIMTA och cisplatin som induktionsbehandling randomiserades 539 patienter till underhållsbehandling med pemetrexed eller placebo. Av de randomiserade patienterna svarade 44,9% helt eller delvis på ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA och 4 för placebo. Totalt fullföljde 169 patienter (47,1%) 6 eller fler cykler av underhållsbehandling med ALIMTA, vilket motsvarar åtminstone 10 cykler totalt med ALIMTA.

Studien uppfyllde primärt effektmått och visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnadstid (PFS) i ALIMTA-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 ALIMTA och cisplatin induktionsbehandling, 6,9

månader i ALIMTA-armen och 5,6 månader i placebo-armen, riskförhållande = 0,59 (95 % KI: 0,47-0,74).

Efter induktion med ALIMTA och cisplatin (4 cykler), var behandling med ALIMTA 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 ALIMTA-armen fortfarande i livet eller otillgängliga för uppföljning mot 21,7% av patienterna i placeboarmen. Den relativa behandlingseffekten av ALIMTA 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 ALIMTA var 58% respektive 32%, jämfört med 45% och 21% för patienter som fick placebo. Medianen för total överlevnad från start av ALIMTA och cisplatin initial induktionsbehandling var 16,9 månader för ALIMTA-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 ALIMTA och 71,7% för placebo.

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



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

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

ALIMTA 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 100 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller cirka 11 mg natrium.

ALIMTA 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 500 mg pemetrexed (som dinatriumpemetrexed).

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller cirka 54 mg natrium.

Efter upplösning (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring), innehåller en injektionsflaska pemetrexed 25 mg/ml.

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Saltsyra

Natriumhydroxid

Blandbarhet

Pemetrexed är fysikaliskt inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning. Då andra blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Pemetrexed

Miljörisk: Användning av pemetrexed har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Pemetrexed bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Pemetrexed har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 10000000000 \times (100 - R)) \div (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

$$= 0,0000015 \times A \times (100 - 0)$$

$$= 0,0000015 \times 4,4678 \times 100$$

$$= 0,0003 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2,070550079 kg (total amount sold in Sweden in 2020 as pemetrexed, data from IQVIA). This number is not adjusted for metabolism.

API form	Sales in 2020 kg
pemetrexed disodium heptahydrate	2,89443
Pemetrexed	2,070550079*

*calculated by multiplying the kg of pemetrexed disodium heptahydrate sold by the molecular weight ratio of pemetrexed free acid:pemetrexed disodium heptahydrate salt (427,411:597,48)

R = Assumed 0% removal rate in a sewage treatment plant

P = 9000000 population of Sweden

$V = 200$ L of wastewater per capita per day (ECHA, 2016)

$D = 10$ dilution of wastewater by surface water flow (ECHA, 2016)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) (Study 1982.6301)

EC50 72 h (yield) = 17000 µg/L

NOEC 72 h (yield) = 4000 µg/L

Crustacean (*Daphnia magna*)

Acute toxicity (FDA 4.08)

EC50 48 h (immobilization) = 462000 µg/L (Study C00497)

Chronic toxicity (OECD 211)

NOEC 21 days (survival, reproduction, growth) = 1200 µg/L (Study 1982.6303)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)

Acute toxicity (FDA 4.11)

LC50 96 h (mortality) > 1099600 µg/L (Study F00297)

Fathead minnow (*Pimephales promelas*)

Chronic toxicity (OECD 210)

NOEC 5 d embryos + 28 d larvae (mortality, growth) = 13000 µg/L (Study 1982.6302)

Calculation of PNEC

$PNEC = 1200 \text{ µg/L} \div 10$

$PNEC = 120 \text{ µg/L}$

The PNEC was calculated from the NOEC for daphnia because daphnia are the most sensitive of the species tested in long-term studies. An assessment factor of 10 was used because long-term results were available for species from three trophic levels: fish, daphnids and algae.

Environmental risk classification (PEC/PNEC Ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0,0003 \div 120 = 0,000003$$

The PEC/PNEC ratio of less than 0,1 justifies the phrase “Use of pemetrexed has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic Degradation

Ready Degradability:

In a ready biodegradability test, 20% of the theoretical carbon evolved over 29 days as carbon dioxide (OECD 301). (Study 1982.6300)

Inherent degradability:

Pemetrexed was readily and extensively transformed when incubated with activated sewage sludge (OECD 302A). More than 90% of ^{14}C -labeled pemetrexed disappeared after 1 hour and no pemetrexed was present by 24 hours. There were several transformation products that appeared and then disappeared during a 28-day study as measured by HPLC/RAM. By the end of the 28-day study, 18.4% of the applied radioactivity had evolved as $^{14}\text{CO}_2$. (Study 1982.6337)

Simulation studies:

Pemetrexed was also transformed in two static, aerobic water-sediment systems (OECD 308). On Day 0, ^{14}C -pemetrexed was dosed into test chambers containing sediment and overlying water. On Days 0, 3, 14, 28, 55 and 100, chambers were sacrificed and the sediment and water separated. The sediments were extracted with 80:20:0.5 acetonitrile:water:hydrochloric acid. The

sediment extracts and the overlying water were evaluated by HPLC-RAM. Effluent gasses from the test chambers were monitored for volatile radioactivity.

On Day 0, approximately 99% of the dosed radioactivity was in the water and approximately 90% of the dosed radioactivity was ^{14}C -pemetrexed. On Day 3, 69% to 76% of the radioactivity was in water, 19% to 20% was in the sediment extracts, less than 1% had evolved as $^{14}\text{C-CO}_2$, and 6% to 12% could not be extracted from sediment. Characterization of 89% and 94% of the dosed radioactivity on Day 3 (the sum of radioactivity in the water and sediment extracts) by HPLC-RAM demonstrated that pemetrexed had disappeared from the water-sediment system and that the radioactivity consisted of several transformation products. The DT50 of pemetrexed from the water-sediment systems was less than 3 days and most of the disappearance was due to degradation. Over the rest of the 100-day study, further degradation of the transformation products was observed and 8% and 14% of the applied radioactivity in the two sediment systems was recovered as evolved $^{14}\text{CO}_2$. By the end of the study, 40% and 27% of the applied radioactivity was nonextractable from the sediment. (Study 1982.6307)

Abiotic Degradation

Hydrolysis:

Less than 10% disappearance of pemetrexed was observed when incubated in the dark in water buffered at pH 4, 7 or 9 for 5 days at 50°C (OECD 105). (Study 1982.6305)

Justification of the degradation phrase:

Pemetrexed is inherently biodegradable in activated sewage sludge and its half-life in water-sediment systems was less than 3 days. Therefore, pemetrexed is classified as being degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} < 0.3$ (OECD 117) (Study 1982.6304)

The result of this HPLC estimation method for the partitioning coefficient is supported by the aqueous solubility of pemetrexed in water buffered at pH 7 and 9: 101.5 and 89.4 g/L, respectively (OECD 105). (Study EC9707)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Because the $\log K_{ow}$ is less than 4, pemetrexed has a low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Pemetrexed is not metabolized to an appreciable extent, with 70% to 90% of the dose recovered unchanged within the first 24 hours following administration. (Alimta Package Insert; <http://pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf>).

PBT/vPvB ASSESSMENT

Because it does not have a high potential to bioaccumulate and is not persistent, pemetrexed does not fulfill the criteria for PBT and, therefore, is not regarded as a PBT/vPvB substance.

References

Alimta Package Insert. 2013. <http://pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf>.

Alimta®. Safety Data Sheet. Issue date: 11-20-2014.

<http://ehs.lilly.com/msds/Alimta.pdf>.

ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16:

Environmental Exposure Estimation. Version 3.0

https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirement
Study 1982.6300. 2008. Pemetrexed (LY231514) - Determination of Biodegradability Based on OECD Method 301B (CO₂ Evolution

Test). Eli Lilly and Company.

Study 1982.6301. 2008. Pemetrexed (LY231514) – 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6302. 2013. Pemetrexed (LY231514) – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), Following OECD Guideline #210. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6303. 2009. Pemetrexed (LY231514) – Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static-Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6304. 2008. Pemetrexed (LY231514) - Determination of the Adsorption Coefficient, K_{oc} , following OECD Guideline 121 and Determination of n-Octanol/Water Partition Coefficient, P_{ow} , Following OECD Guideline 117. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6305. 2008. Determination of the Abiotic Degradation of Pemetrexed (LY231514) by Hydrolysis at Three Different pH Values Following OECD Guideline 111. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6307. 2009. [¹⁴C]Pemetrexed ([¹⁴C]LY231514) - Aerobic Transformation in Aquatic Sediments Systems Following OECD Guideline 308. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6337. 2009. [¹⁴C]Pemetrexed ([¹⁴C]LY231514) - Determination of the Inherent Biodegradability and Adsorption by the SCAS Test, Modified from OECD Guideline 302A. Eli Lilly and Company.

Study C00497. 1997. Pilot *Daphnia magna* Study Conducted with LY231514 Disodium. Eli Lilly and Company.

Study EC9707. 1997. A Study to Determine the Solubility of LY231514 Disodium. Eli Lilly and Company.

Study F00297. 1997. Pilot Rainbow Trout Study Conducted with LY231514 Disodium. Eli Lilly and Company.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar

Om beredningsföreskrifterna följts innehåller det upplösta koncentratet och de färdiga infusionslösningarna inga antimikrobiella konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar i kylskåp har visats för upplöst koncentrat och färdiga infusionslösningar av pemetrexed. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

1. Använd aseptisk teknik under upplösning och utspädning av pemetrexed för intravenös infusion.

2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av ALIMTA som krävs. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av pemetrexed för att underlätta uttag av den mängd som angetts på etiketten.
3. ALIMTA 100 mg
Lös upp pulvret i varje injektionsflaska (100 mg) i 4,2 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel. En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.
ALIMTA 500 mg
Lös upp pulvret i varje injektionsflaska (500 mg) i 20 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel . En lösning innehållande 25 mg/ml pemetrexed erhålls.
Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst. Erhållen lösning är klar och varierar i färg från färglös till gul eller grön gul utan att det för den skull påverkar produktens kvalitet negativt. Det upplösta koncentratets pH ligger mellan 6,6 och 7,8. **Ytterligare spädning krävs.**
4. Den tagna volymen upplöst pemetrexedkoncentrat skall spädas ytterligare till 100 ml med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
5. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin.
6. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen ej administreras.
7. Pemetrexedlösningar är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (vitt till ljusgult eller gröngult, frystorkat pulver)

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (vitt till ljusgult eller gröngult, frystorkat pulver)

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg