ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält ca. 11 mg Natrium.

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält ca. 54 mg Natrium.

Nach Auflösung (siehe Abschnitt 6.6) enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Weißes bis leicht gelbliches oder grün-gelbliches Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Malignes Pleuramesotheliom
Pemetrexed Baxter in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemonaiven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Pemetrexed Baxter ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur First-line-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

Pemetrexed Baxter in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Pemetrexed Baxter in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Pemetrexed Baxter darf nur unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Dosierung
Pemetrexed Baxter in Kombination mit Cisplatin
Die empfohlene Dosis von Pemetrexed Baxter beträgt 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die Patienten müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten (siehe Cisplatin Gebrauchsinformation für spezielle Dosierungshinweise).

Pemetrexed Baxter in Monotherapie
Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed Baxter 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Prämedikation
Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1000 Mikrogramm) erhalten. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B_{12} (1000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B_{12}-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Überwachung
Bei Patienten, die Pemetrexed erhalten, sollte vor jeder Gabe ein vollständiges Blutbild erstellt werden, einschließlich einer Differenzierung der Leukozyten und einer Thrombozytenzählung. Vor jeder Chemotherapie müssen Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion erfolgen. Vor dem Beginn jedes Zyklus müssen die Patienten mindestens die folgenden Werte aufweisen: absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 Zellen/mm³; Thrombozytenzahl ≥ 100000 Zellen/mm³.

Die Kreatinin-Clearance muss ≥ 45 ml/min betragen.

Das Gesamtbilirubin sollte ≤ 1,5-fache des oberen Grenzwertes betragen. Die alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT) sollte ≤ 3-fache des oberen Grenzwertes betragen. Für die alkalische Phosphatase, AST und ALT sind bei Vorliegen von Lebermetastasen Werte ≤ 5-fache des oberen Grenzwertes akzeptabel.

Dosisanpassungen
Am Beginn eines neuen Behandlungszyklus muss eine Dosisüberprüfung stattfinden unter Berücksichtigung des Nadirs des Blutbildes oder der maximalen nicht-hämatologischen Toxizität der vorhergehenden Therapiezyklen. Möglicherweise muss die Behandlung verschoben werden, um genügend Zeit zur Erholung zu gestatten. Nach der Erholung müssen die Patienten entsprechend der Hinweise in den Tabellen 1, 2 und 3 weiterbehandelt werden, die für Pemetrexed Baxter als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin anzuwenden sind.

Tabelle 1 - Dosisanpassung für Pemetrexed Baxter (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin – Hämatologische Toxizität	
Nadir absolute Neutrophilenzahl < 500 /mm^3 und Nadir Thrombozyten ≥ 50000 /mm^3	75 % der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed Baxter als auch Cisplatin).
Nadir Thrombozyten < 50000/mm^3 unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	75 % der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed Baxter als auch Cisplatin).
Nadir Thrombozyten < 50000/mm^3 mit Blutung[a] unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	50 % der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed Baxter als auch Cisplatin).

[a] Diese Kriterien entsprechen der Definition der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) ≥ CTC Grad 2 Blutung.

Sollten Patienten nicht-hämatologische Toxizität ≥ Grad 3 entwickeln (ausgenommen Neurotoxizität), muss die Therapie mit Pemetrexed Baxter unterbrochen werden, bis der Patient den Wert vor der Behandlung oder darunter erreicht hat. Die Behandlung sollte dann entsprechend der Richtlinien in Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Tabelle 2 - Dosisanpassung für Pemetrexed Baxter (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Nicht-hämatologische Toxizität [a,b]		
	Pemetrexed-Baxter-Dosis (mg/m^2)	**Cisplatin-Dosis (mg/m^2)**
Jede Toxizität Grad 3 oder 4 außer Mukositis	75 % der vorigen Dosis	75 % der vorigen Dosis
Jede Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erfordert (unabhängig vom Grad) oder Diarrhoe Grad 3 oder 4	75 % der vorigen Dosis	75 % der vorigen Dosis
Grad 3 oder 4 Mukositis	50 % der vorigen Dosis	100 % der vorigen Dosis

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)
[b] Ausgenommen Neurotoxizität

Falls eine Neurotoxizität auftritt, muss die Dosis von Pemetrexed Baxter und Cisplatin gemäß Tabelle 3 angepasst werden. Die Behandlung ist beim Auftreten von Neurotoxizität Grad 3 oder 4 abzubrechen.

Tabelle 3 - Dosisanpassung für Pemetrexed Baxter (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Neurotoxizität		
CTC[a] Grad	**Pemetrexed-Baxter-Dosis (mg/m^2)**	**Cisplatin-Dosis (mg/m^2)**
0 - 1	100 % der vorigen Dosis	100 % der vorigen Dosis
2	100 % der vorigen Dosis	50 % der vorigen Dosis

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

Die Behandlung mit Pemetrexed Baxter muss abgebrochen werden, wenn bei Patienten nach 2 Dosisreduktionen eine hämatologische Toxizität oder nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 auftritt oder sofort beim Auftreten von Grad 3 oder 4 Neurotoxizität.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Klinische Studien ergaben keinen Hinweis, dass bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber im Vergleich zu Patienten im Alter unter 65 Jahren ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht. Es sind keine Dosisreduktionen erforderlich, welche über die für alle Patienten empfohlenen hinausgehen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Einsatz von Pemetrexed Baxter in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignem Pleuramesotheliom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Standardformel nach Cockroft und Gault oder glomeruläre Filtrationsrate gemessen mit der Tc99m-DPTA Serumclearance-Methode)
Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert durch renale Exkretion eliminiert. In klinischen Studien waren bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min keine Dosisanpassungen notwendig, die über die für alle Patienten empfohlenen Dosisanpassungen hinausgehen. Die Datenlage bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min war nicht ausreichend; daher wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung
Es wurde kein Zusammenhang zwischen AST (SGOT), ALT (SGPT) oder Gesamtbilirubin und der Pharmakokinetik von Pemetrexed beobachtet. Allerdings wurden Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung von > dem 1,5-fachen des oberen Bilirubin-Grenzwertes und/oder Aminotransferase-Werten von > dem 3,0-fachen des oberen Grenzwertes (bei Abwesenheit von Lebermetastasen) oder > 5,0-fachen des oberen Grenzwertes (bei Vorhandensein von Lebermetastasen) nicht speziell in den Studien untersucht.

Art der Anwendung

Pemetrexed Baxter ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Pemetrexed Baxter sollte als intravenöse Infusion über 10 Minuten am ersten Tag eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung von Pemetrexed Baxter und Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pemetrexed kann die Knochenmarkfunktion unterdrücken; dies manifestiert sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie (oder Panzytopenie) (siehe Abschnitt 4.8). Die Knochenmarksuppression ist üblicherweise die dosislimitierende Toxizität. Patienten müssen im Hinblick auf die Knochenmarksuppression überwacht werden und Pemetrexed darf nicht an Patienten verabreicht werden, bevor deren absolute Neutrophilenzahl wieder einen Wert von ≥ 1500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl wieder einen Wert von ≥ 100000 Zellen/mm³ erreicht hat. Eine Dosisreduktion für weitere Zyklen basiert auf dem Nadir der absoluten Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl und maximaler nicht-hämatologischer Toxizität, wie sie in den vorangegangenen Behandlungszyklen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine geringere Toxizität und eine Reduktion der Grad 3/4 hämatologischen und nichthämatologischen Toxizität wie Neutropenie, febrile Neutropenie und Infektion mit Grad 3/4 Neutropenie wurde beobachtet, wenn eine Vorbehandlung mit Folsäure und Vitamin B_{12} stattgefunden hatte. Daher müssen alle mit Pemetrexed behandelten Patienten angewiesen werden, Folsäure und Vitamin B_{12} als prophylaktische Maßnahme zur Reduktion behandlungsbedingter Toxizität anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten, die nicht mit Kortikosterioden vorbehandelt wurden, wurden Hautreaktionen berichtet. Eine Vorbehandlung mit Dexamethason (oder Äquivalent) kann die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min wurden nicht in ausreichender Anzahl untersucht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) müssen die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs) wie Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (> 1,3 g täglich) für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz, für die eine Therapie mit Pemetrexed vorgesehen ist, sollte die Einnahme von NSAIDs mit langer Halbwertzeit für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Über schwerwiegende renale Ereignisse, einschließlich akutem Nierenversagen, wurde bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Viele Patienten, bei denen diese Ereignisse auftraten, hatten entsprechende Risikofaktoren für das Auftreten von renalen Ereignissen, einschließlich Dehydratation, vorbestehendem Bluthochdruck oder Diabetes. Nach dem Inverkehrbringen wurden bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika ebenfalls nephrogener Diabetes insipidus und Nierentubulusnekrose berichtet. Die meisten dieser Ereignisse bildeten sich nach dem Absetzen von Pemetrexed wieder zurück. Die Patienten sind regelmäßig auf akute Nierentubulusnekrose, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie Symptome von nephrogenem Diabetes insipidus (z. B. Hypernatriämie) zu überwachen.

Die Wirkung von Flüssigkeit im transzellulären Raum, wie z. B. Pleuraerguss oder Ascites, auf Pemetrexed ist nicht vollständig bekannt. Eine Phase 2 Studie mit Pemetrexed mit 31 Patienten mit soliden Tumoren und gleichbleibender Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum zeigte keinen Unterschied der Pemetrexed-Dosis, der normalisierten Plasma-Konzentration oder der Clearance verglichen mit Patienten ohne Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum. Daher soll bei Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum eine Drainage des Ergusses vor der Pemetrexed-Behandlung in Betracht gezogen werden, diese ist aber nicht unbedingt notwendig.

Aufgrund der gastrointestinalen Toxizität von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin wurden schwere Dehydratationen beobachtet. Daher müssen Patienten eine ausreichende antiemetische Behandlung und angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und/oder nach der Behandlung erhalten.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Pemetrexed gelegentlich berichtet, wenn dieser Wirkstoff üblicherweise in Kombination mit einem anderen zytotoxischen Wirkstoff verabreicht wurde. Die meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8).

Ein immunsupprimierter Status ist bei Krebspatienten häufig. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen. Es werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen oder Enthaltsamkeit empfohlen. Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurden Fälle von Strahlenpneumonitis bei Patienten berichtet, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed-Therapie bestrahlt wurden. Diesen Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit gelten und die Verabreichung von radiosensibilisierenden Substanzen sollte mit Vorsicht erfolgen.
Bei Patienten, die Wochen oder Jahre zuvor eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden Fälle von sog. "Radiation Recall" berichtet.

Sonstige Bestandteile

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmolNatrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 54 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert renal durch tubuläre Sekretion und in geringerem Ausmaß durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Substanzen (z. B. Aminoglycoside, Schleifendiuretika, platinhaltige Arzneimittel, Cyclosporin) könnte zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Sofern notwendig, sollte die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die ebenfalls tubulär sezerniert werden (z. B. Probenecid, Penicillin), kann möglicherweise zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Wenn diese Substanzen mit Pemetrexed kombiniert werden, sollte dies mit Vorsicht geschehen. Falls notwendig, muss die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können hohe Dosen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs, wie Ibuprofen > 1600 mg/Tag) und Acetylsalicylsäure in hoher Dosis (≥ 1,3 g täglich) zu einer verringerten Pemetrexed-Ausscheidung mit der Folge eines vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) hohe Dosen von NSAIDs oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die gleichzeitige Anwendung von Pemetrexed und NSAIDs (z. B. Ibuprofen) oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da keine Daten hinsichtlich des Interaktionspotenzials mit NSAIDs mit langer Halbwertzeit wie Piroxicam oder Rofecoxib vorliegen, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Pemetrexed bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs ist es notwendig, die Patienten genau zu überwachen, ob Toxizitäten auftreten, insbesondere Knochenmarkdepression und gastrointestinale Toxizität.

Pemetrexed wird nur gering hepatisch metabolisiert. Ergebnisse aus *in vitro* Studien mit humanen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass keine klinisch signifikante Inhibition der metabolischen Clearance von Substanzen zu erwarten ist, die von den Zytochromen CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 und CYP1A2 metabolisiert werden.

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen
Aufgrund eines erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten werden häufig Antikoagulanzien angewendet. Die große intra-individuelle Variabilität des Gerinnungsstatus während der Krankheit und die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzien und antineoplastischer Chemotherapie erfordert eine erhöhte Überwachungsfrequenz der INR (International Normalised Ratio), wenn die Entscheidung getroffen wurde, den Patienten mit oralen Antikoagulanzien zu behandeln.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert: Gelbfieberimpfstoff: Gefahr einer tödlichen generalisierten Impferkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen: attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber, diese ist kontraindiziert): Gefahr einer systemischen, möglicherweise tödlichen, Erkrankung. Das Risiko ist bei Patienten mit einer bereits bestehenden Immunsuppression aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit erhöht. Verwenden Sie einen inaktivierten Impfstoff, sofern verfügbar (Poliomyelitis) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Männern und Frauen
Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung wirksame kontrazeptive Maßnahmen zu verwenden und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten für die Verwendung von Pemetrexed bei Schwangeren vor, aber wie bei anderen Antimetaboliten werden bei einer Anwendung in der Schwangerschaft schwere Geburtsdefekte erwartet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Pemetrexed darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und des Risikos für den Fötus (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Pemetrexed in die Muttermilch übergeht und unerwünschte Wirkungen beim gestillten Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher darf eine Mutter während der Behandlung mit Pemetrexed nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings wurde berichtet, dass Pemetrexed Müdigkeit verursachen kann. Daher müssen Patienten vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, wenn diese Wirkung auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Pemetrexed standen, entweder in der Mono- oder in der Kombinationstherapie angewendet, sind Knochenmarksuppression bedingte Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizitäten, die als Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Pharyngitis, Mukositis und Stomatitis in Erscheinung treten. Andere Nebenwirkungen sind Nierentoxizitäten, erhöhte Aminotransferasen, Alopezie, Müdigkeit, Dehydratation, Rash (Hautrötung), Infektion/Sepsis und Neuropathie. Selten aufgetretene Ereignisse sind das Stevens-Johnson Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 4 werden unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Kausalzusammenhang mit Pemetrexed gelistet, die entweder aus pivotalen Zulassungsstudien (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN und PARAMOUNT), in denen Pemetrexed in der Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin eingesetzt wurde, oder aus der Zeit nach Markteinführung stammen.

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA Systemorganklassen aufgeführt. Die folgende Terminologie wurde zur Sortierung der Häufigkeit genutzt: sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1 000, < 1/100; selten: ≥ 1/10 000, < 1/1 000; sehr selten: < 1/10 000 und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4. Häufigkeit von allen Graden an unerwünschten Ereignissen unabhängig von einer Kausalität aus den pivotalen Zulassungsstudien: JMEI (Pemetrexed vs. Docetaxel), JMDB (Pemetrexed und Cisplatin versus GEMZAR und Cisplatin), JMCH (Pemetrexed plus Cisplatin versus Cisplatin), JMEN und PARAMOUNT (Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care) und aus der Zeit seit Markteinführung.

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion[a] Pharyngitis	Sepsis[b]			Dermohypodermitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Hämoglobin erniedrigt	Febrile Neutropenie Thrombozyten erniedrigt	Panzytopenie	Immunvermittelte hämolytische Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität		Anaphylaktischer Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation				
Erkrankungen des Nervensystems		Periphere, motorische Neuropathie Periphere, sensorische Neuropathie Schwindel Geschmacksstörung	Schlaganfall Ischämischer Schlaganfall Intrakranielle Blutung			

Systemorganklasse (MedDRA)	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Augenerkrankungen		Konjunktivitis Trockenes Auge Verstärkter Tränenfluss Keratokonjunktivitis sicca Augenlid-Ödeme Oberflächliche Augenerkrankung				
Herzerkrankungen		Herzversagen Arrhythmie	Myokardinfarkt Koronare Herzerkrankung Angina Supraventrikuläre Arrhythmie			
Gefäßerkrankungen			Periphere Ischämie[c]			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie Interstitielle Pneumonitis[bd]			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis Anorexie Erbrechen Diarrhoe Übelkeit	Dyspepsie Verstopfung Bauchschmerzen	Gastrointestinale Blutung Intestinale Perforation Colitis[e] Rektale Blutung Ösophagitis			
Leber- und Gallenerkrankungen		Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht		Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Rash (Hautrötung) Hautabschuppung	Erythema multiforme Urtikaria Hyperpigmentierung Pruritus Alopezie		Erythem	Toxische epidermale Nekrolyse[b] Stevens-Johnson Syndrom[b] Pemphigoid Bullöse Dermatitis Erworbene Epidermolysis bullosa Erythematöses Ödem[f] Pseudocellulitis Dermatitis Ekzem Prurigo	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin-Clearance erniedrigt Blut Kreatinin erhöht[e]	Nierenversagen verminderte glomeruläre Filtrationsrate				Nephrogener Diabetes insipidus Nierentubulusnekrose

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Brustschmerzen Pyrexie Schmerzen Ödeme Schleimhautentzündung				
Untersuchungen		Gamma-glutamyltransferase erhöht				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Strahlenpneumonitis Strahlen-Ösophagitis	"Radiation Recall"		

[a] mit und ohne Neutropenie
[b] in einigen Fällen tödlich
[c] führt manchmal zu Nekrosen an den Extremitäten
[d] mit respiratorischer Insuffizienz
[e] nur in Kombination mit Cisplatin beobachtet
[f] hauptsächlich in den unteren Extremitäten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichtete Symptome einer Überdosierung waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Mukositis, sensorische Polyneuropathie und Hautrötung. Eine erwartete Komplikation einer Überdosierung ist eine Knochenmarkdepression, die sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie manifestiert. Außerdem können Infektionen mit oder ohne Fieber, Durchfall und Mukositis auftreten. Im Fall einer vermuteten Überdosierung müssen die Patienten mittels geeigneter Blutuntersuchungen überwacht werden und, soweit notwendig, unterstützende Therapie erhalten. Die Gabe von Calciumfolinat / Folinsäure zur Behandlung der Pemetrexed-Überdosierung sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Folsäure-Analoga, ATC-Code: L01BA04

Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind.

In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der *de novo* Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen

stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertzeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pemetrexed eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in den zugelassenen Anwendungsgebieten gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit

Mesotheliom

EMPHACIS, eine multizentrische, randomisierte, einfach-blinde Phase 3 Studie von Pemetrexed plus Cisplatin gegen Cisplatin bei chemonaiven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom zeigte, dass mit Pemetrexed und Cisplatin behandelte Patienten einen klinisch bedeutsamen Vorteil eines um median 2,8-Monate verlängerten Überlebens gegenüber solchen Patienten hatten, die nur mit Cisplatin behandelt wurden.

Während der Studie wurde eine niedrig-dosierte Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Gabe in die Therapie eingeführt, um die Toxizität zu verringern. Die primäre Analyse dieser Studie wurde in der Population aller Patienten vorgenommen, die in dem Behandlungsarm die Prüfmedikation erhielten (randomisiert und behandelt). Eine Subgruppenanalyse wurde für diejenigen Patienten vorgenommen, die Vitamingaben während der gesamten Behandlungsdauer erhielten (vollständige Vitamingabe). Die Ergebnisse dieser Analysen zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 5. Wirksamkeit von Pemetrexed plus Cisplatin gegen Cisplatin beim malignen Pleuramesotheliom

	Randomisierte und behandelte Patienten		**Patienten mit vollständiger Vitamingabe**	
Wirksamkeitsparameter	**Pemetrexed/ Cisplatin (N = 226)**	**Cisplatin (N = 222)**	**Pemetrexed/ Cisplatin (N = 168)**	**Cisplatin (N = 163)**
Medianes Überleben (Monate) (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-Wert[a]	0,020		0,051	
Mediane Zeit bis zur Tumorprogression (Monate) (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-Wert[a]	0,001		0,008	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate) (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-Wert[a]	0,001		0,001	
Gesamtansprechrate[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)
Fisher's exact p-value[a]	< 0,001		< 0,001	

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

[a] p- Wert bezieht sich auf den Vergleich der beiden Arme.

[b] In dem Pemetrexed/Cisplatin Arm, randomisiert und behandelt (N = 225) und mit vollständiger Vitamingabe (N = 167)

Eine statistisch signifikante Verbesserung der klinisch relevanten Symptome (Schmerzen und Dyspnoe) im Zusammenhang mit dem malignen Pleuramesotheliom wurde bei Anwendung der Lungenkrebssymptomskala im Pemetrexed/Cisplatin-Arm (212 Patienten) gegenüber dem alleinigen Cisplatin-Arm (218 Patienten) gezeigt. Außerdem wurden statistisch signifikante Unterschiede in Lungenfunktionstests beobachtet. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ergaben

sich durch eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter im Pemetrexed/Cisplatin-Arm und einer Verschlechterung der Lungenfunktion in Laufe der Zeit im Kontrollarm.

Für die Behandlung von Patienten, die an einem malignen Pleuramesotheliom leiden, mit Pemetrexed in der Monotherapie liegen nur begrenzt Daten vor. Pemetrexed wurde in Dosen von 500 mg/m² als Monotherapie bei 64 chemonaiven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom untersucht. Die Gesamtresponderrate betrug 14,1 %.

NSCLC (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), second-line Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit Pemetrexed gegen Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie belegte eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten bei mit Pemetrexed behandelten Patienten (Intent to treat Population n = 283) und von 7,9 Monaten bei mit Docetaxel behandelten Patienten (ITT, n = 288). In der vorangegangenen Chemotherapie war Pemetrexed nicht enthalten. Eine Analyse des Einflusses der Histologie auf den Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben fiel zugunsten von Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC mit einem überwiegend nicht plattenepithelialen histologischen Typ (n = 399, 9,3 versus 8,0 Monate, angepasste HR = 0,78; 95-%-KI = 0,61-1,00, p = 0,047) aus, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomhistologie zugunsten von Docetaxel (n = 172, 6,2 versus 7,4 Monate, angepasste HR = 1,56; 95-%-KI = 1,08-2,26, p = 0,018). Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von Pemetrexed in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet.

Begrenzte Daten einer separat randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie zeigen, dass Wirksamkeitsdaten (Überleben und progressionsfreies Überleben) für Pemetrexed zwischen Patienten mit (n = 41) und ohne (n = 540) Vorbehandlung durch Docetaxel ähnlich sind.

Tabelle 6. Wirksamkeit von Pemetrexed gegen Docetaxel in NSCLC - ITT Population

	Pemetrexed	**Docetaxel**
Überlebenszeit (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95-%-KI für medianes Überleben	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95-%-KI für HR	(0,82 – 1,20)	
▪ p-value für Nicht-Unterlegenheit (HR)	0,226	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95-%-KI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95-%-KI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Ansprechen (n: qualifiziert für Ansprechen)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ansprechrate (%) (95-%-KI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabiler Krankheitszustand (%)	45,8	46,4

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; n = Größe der Gesamtpopulation.

NSCLC, first-line Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin an chemonaiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem (Grad IIIb oder IV) NSCLC zeigte, dass Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin (Intent to treat [ITT] Gruppe, n = 862) den primären Endpunkt erreichte und ähnliche klinische Wirksamkeit zeigte wie Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin (ITT, n = 863) bezogen auf Überleben (angepasste HR = 0,94; 95-%-KI = 0,84 – 1,05).

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der ITT-Population. Sensitivitätsanalysen von wichtigen Wirksamkeitsendpunkten wurden auch gegenüber der Gruppe untersucht, die die Einschlusskriterien des Protokolls erfüllten (PQ = protocol qualified). Die Wirksamkeitsanalysen der PQ-Population sind konsistent mit den Analysen der ITT-Population und unterstützen die Nicht-Unterlegenheit der Pemetrexed-Cisplatin-Kombination gegenüber der Gemcitabin-Cisplatin-Kombination.

Progressionsfreies Überleben (PFS = progression free survival) und die Gesamtansprechrate waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich: Mittleres PFS war 4,8 Monate für die Kombination Pemetrexed Cisplatin gegenüber 5,1 Monaten für die Kombination Gemcitabin Cisplatin (angepasste HR = 1,04; 95-%-KI = 0,94 – 1,15), die Gesamtansprechrate betrug 30,6 % (95-%-KI = 27,3 – 33,9) für die Kombination Pemetrexed Cisplatin gegenüber 28,2 % (95-%-KI = 25,0 - 31,4) für die Kombination Gemcitabin Cisplatin. Die PFS-Daten wurden teilweise durch eine unabhängige Bewertung (400 von 1 725 Patienten wurden nach dem Zufall für die Bewertung ausgewählt) bestätigt.

Die Analyse des Einflusses der NSCLC-Histologie auf das Überleben zeigte klinisch relevante Unterschiede entsprechend der Histologie, siehe untenstehende Tabelle.

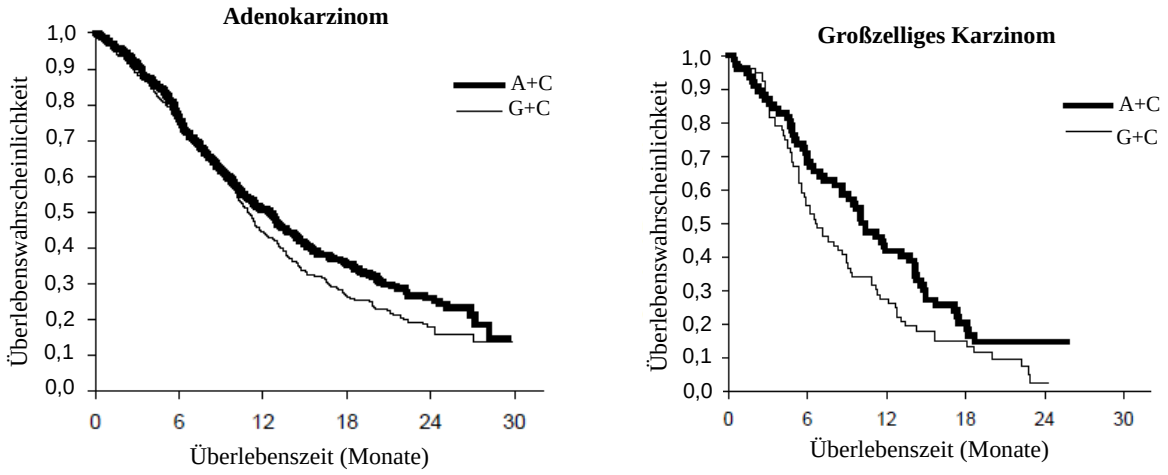
Tabelle 7. Wirksamkeit von Pemetrexed + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin in der First-line-Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) – ITT-Population und histologische Untergruppen.

ITT-Population und histologische Untergruppen	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95-%-KI)**				**Angepasste Hazard Ratio (HR) (95-%-KI)**	**Überlegenheit p-Wert**
	Pemetrexed + Cisplatin		**Gemcitabin + Cisplatin**			
ITT-Population (N = 1 725)	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
Adenokarzinom (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
Großzelliges Karzinom (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
Andere (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
Plattenepithelkarzinom (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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; ITT = intent-to-treat; N = Größe der Gesamtpopulation

[a] Statistisch signifikant für Nicht-Unterlegenheit, mit einem Gesamtkonfidenzintervall für HR (= Hazard ratio) deutlich unter der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,17645 ($p < 0,001$).

Kaplan Meier Kurven der Überlebenszeit nach Histologie



Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet. Patienten, die mit Pemetrexed und Cisplatin behandelt wurden, benötigten weniger Transfusionen (16,4 % versus 28,9 %, p < 0,001), Erythrozytentransfusionen (16,1 % versus 27,3 %, p < 0,001) und Thrombozytentransfusionen (1,8 % versus 4,5 %, p = 0,002). Außerdem benötigten die Patienten seltener die Gabe von Erythropoetin/Darbopoetin (10,4 % versus 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % versus 6,1 %, p = 0,004), und Eisenpräparaten (4,3 % versus 7,0 %, p = 0,021).

NSCLC, Erhaltungstherapie
JMEN
Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie (JMEN) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 441) mit der von Placebo plus BSC (n = 222) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, bei denen nach 4 Zyklen einer first-line Doublet-Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel keine Progression aufgetreten war. Eine first-line Doublet-Therapie mit Pemetrexed war nicht eingeschlossen. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die first-line Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 5 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und 3,5 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 213 Patienten (48,3 %) ≥ 6 Zyklen und insgesamt 103 Patienten (23,4 %) ≥ 10 Zyklen der Behandlung mit Pemetrexed.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS = Progression free survival) in der mit Pemetrexed behandelten Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm (n = 581, unabhängige Auswertung der Population, median 4,0 Monate vs. 2,0 Monate) (Hazard-Ratio = 0,60, 95% KI: 0,49-0,73, p < 0,00001). Die unabhängige Beurteilung der CT-Scans der Patienten bestätigte die Ergebnisse der Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfer. Das mediane Überleben (OS - Overall Survival) lag bei der Gesamtpopulation (n = 663) im Pemetrexed-Arm bei 13,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 10,6 Monaten, Hazard-Ratio = 0,79 (95-%-KI: 0,65-0,95; p = 0,01192).

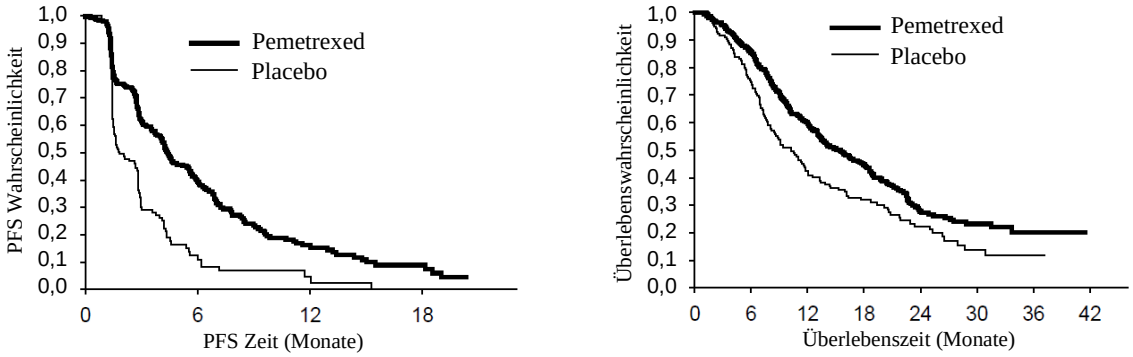
In Übereinstimmung mit anderen Studien zu Pemetrexed wurden in der JMEN in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC unterschiedliche Therapie-Ergebnisse beobachtet. Bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 430, unabhängige Auswertung der Population) betrug das mediane progressionsfreie Überleben PFS im Pemetrexed-Arm 4,4 Monate und 1,8 Monate im Placebo-Arm, Hazard-Ratio = 0,47, 95% KI: 0,37-0,60, p = 0,00001. Das mediane Überleben (OS) bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 481) betrug im Pemetrexed-Arm 15,5 Monate und im Placebo-Arm 10,3 Monate, Hazard-Ratio = 0,70, 95% KI: 0,56- 0,88, p = 0,002). Bei Berücksichtigung der Induktionsphase betrug das mediane Überleben bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie 18,6 Monate unter Pemetrexed und 13,6 Monate unter Placebo (Hazard-Ratio = 0,71, 95% KI: 0,56-0,88, p = 0,002).

Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie deutete sich hinsichtlich des PFS und des OS kein Vorteil von Pemetrexed gegenüber Placebo an.

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil von Pemetrexed in den Histologie-Subgruppen beobachtet.

JMEN: Kaplan Meier Plots des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (OS) unter Pemetrexed versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie:

Progressionsfreies Überleben (PFS) Überleben (OS).



PARAMOUNT

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie (PARAMOUNT) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 359) mit der von Placebo plus BSC (n = 180) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, mit Ausnahme von überwiegender plattenepithelialer Histologie, bei denen nach 4 Zyklen einer first-line Doublet-Therapie (Induktionstherapie) mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin keine Progression aufgetreten war. Von den 939 Patienten, die als Induktionstherapie Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin erhielten, wurden 539 Patienten auf eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Placebo randomisiert. Von diesen randomisierten Patienten hatten 44,9 % ein komplettes/partielles Ansprechen und 51,9 % eine stabile Erkrankung nach der Induktionstherapie Pemetrexed plus Cisplatin gezeigt. Für eine Randomisierung auf eine Erhaltungstherapie mussten die Patienten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Die durchschnittliche (median) Zeit vom Start der Induktionstherapie Pemetrexed plus Cisplatin und dem Start der Erhaltungstherapie betrug 2,96 Monate in beiden Behandlungsarmen im Pemetrexed- wie auch Placebo-Arm. Die randomisierten Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die first-line Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 4 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und 4 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 169 Patienten (47,1 %) ≥ 6 Zyklen Pemetrexed Erhaltungstherapie, entsprechend insgesamt mindestens 10 komplette Zyklen Pemetrexed.

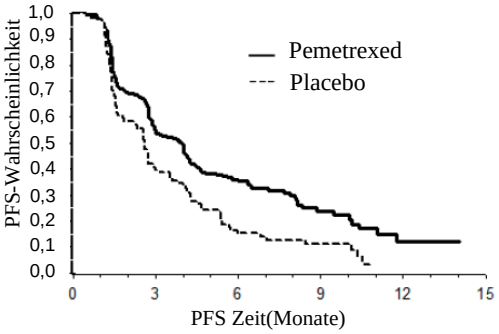
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Pemetrexed Arm gegenüber dem Placebo-Arm (n = 472, unabhängige Auswertung der Population, median 3,9 Monate vs. 2,6 Monate, entsprechend) (Hazard-Ratio = 0,64, 95% KI: 0,51-0,81, p = 0,0002). Die unabhängige Beurteilung der Scans der Patienten bestätigte die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens der Prüferbewertung. Für die randomisierten Patienten betrug die mediane Prüfer-ermittelte PFS, ermittelt vom Beginn der Pemetrexed plus Cisplatin first-line Induktionstherapie, 6,9 Monate im Pemetrexed-Arm und 5,6 Monate im Placebo-Arm (Hazard-Ratio = 0,59, 95% KI = 0,47-0,74).

Nach einer Induktionstherapie mit Pemetrexed/Cisplatin (4 Zyklen), war die Behandlung mit Pemetrexed gegenüber Placebo für das Gesamtüberleben (OS) statistisch überlegen (Median 13,9 Monate versus 11,0 Monate, Hazard-Ratio = 0,78, 95%, KI = 0,64-0,96, p=0,0195). Zum Zeitpunkt dieser finalen Analyse zum Überleben waren 28,7 % der Patienten im Pemetrexed-Arm am Leben bzw. „lost to follow up“, im Vergleich zu 21,7 % im Placebo-Arm. Die relative Effektivität einer Pemetrexed-Behandlung war zwischen den Untergruppen (einschließlich Krankheitsstadium, Ansprechen auf die Induktionstherapie, ECOG PS, Raucherstatus, Geschlecht,

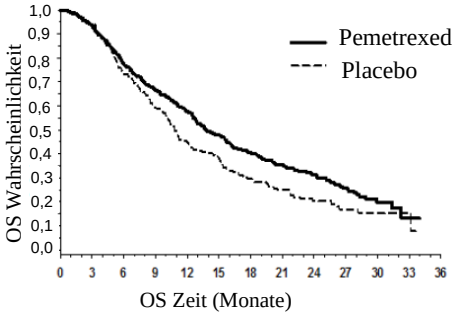
Histologie und Alter) konsistent und ähnlich der in nicht-adjustierten OS- und PFS-Analysen beobachteten. Die 1- und 2-Jahres Überlebensraten für Pemetrexed-Patienten betrugen 58 % bzw. 32 % im Vergleich zu 45 % bzw. 21 % für Placebo-Patienten. Gerechnet ab Beginn der Pemetrexed/Cisplatin Erstlinien-Induktionstherapie betrug das mediane Überleben (OS) von Patienten im Pemetrexed-Arm 16,9 Monate und im Placebo-Arm 14,0 Monate (Hazard-Ratio = 0,78, 95-%-KI = 0,64-0,96). Der Prozentsatz von Patienten, die eine Behandlung nach Beendigung der Studientherapie erhielten, betrug 64,3 % für Pemetrexed und 71,7 % für Placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier Plots des PFS und des OS bei fortgeführter Pemetrexed Behandlung als Erhaltungstherapie versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (berechnet nach Randomisierung)

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Überleben (OS)



Die Pemetrexed-Erhaltungstherapie zeigte in beiden Studien JMEN und PARAMOUNT ein ähnliches Verträglichkeitsprofil.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pemetrexed nach Gabe als Monotherapeutikum wurden bei 426 Krebspatienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Dosen von 0,2 bis 838 mg/m² in Infusionen über einen Zeitraum von 10 Minuten untersucht. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt 9 l/m². Nach Ergebnissen aus *in vitro* Studien wird Pemetrexed zu etwa 81 % an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung wurde durch unterschiedliche Grade einer Niereninsuffizienz nicht nennenswert beeinflusst. Pemetrexed wird in eingeschränktem Maße hepatisch metabolisiert. Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden und 70 % bis 90 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung unverändert im Urin wiedergefunden. *In vitro* Studien zeigen, dass Pemetrexed aktiv über OAT3 (Organo-Anion Transporter) sezerniert wird. Pemetrexed hat eine Gesamtclearance von 91,8 ml/min und die Halbwertzeit im Plasma beträgt 3,5 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 90 ml/min). Die interindividuelle Variabilität der Clearance ist mit 19,3 % gering. Die Gesamtexposition mit Pemetrexed (AUC) und die maximale Plasmakonzentration erhöhen sich proportional mit der Dosis. Die Pharmakokinetik von Pemetrexed bleibt über mehrere Behandlungszyklen unverändert.

Die Pharmakokinetik von Pemetrexed wird von gleichzeitig verabreichtem Cisplatin nicht beeinflusst. Die orale Gabe von Folsäure und die intramuskuläre Gabe von Vitamin B_{12} verändern nicht die Pharmakokinetik von Pemetrexed.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Pemetrexed in trächtigen Mäusen führte zu einem verringerten Geburtsgewicht, unvollständiger Ossifikation einiger Skelettstrukturen und Gaumenspalte.

Die Anwendung von Pemetrexed führte bei männlichen Mäusen zur Reproduktionstoxizität mit etwas verringerter Fertilität und testikulärer Atrophie. In einer Studie mit Beagle-Hunden, die für 9 Monate

intravenöse Bolus-Injektionen erhalten hatten, wurden testikuläre Veränderungen beobachtet (Degeneration/Nekrose des seminiferen Epithelgewebes). Dies lässt den Schluss zu, dass Pemetrexed die männliche Fertilität beeinträchtigen kann. Die weibliche Fertilität wurde nicht untersucht.

Pemetrexed wirkte sowohl im *in vitro* Chromosomenabberationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters als auch im Ames-Test nicht mutagen. Pemetrexed wirkte im *in vivo* Micronucleus-Test in der Maus klastogen.

Es wurden keine Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Pemetrexed durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
18 Monate

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Jahre

Zubereitete Lösungen und Infusionslösungen:
Für die zubereitete Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Kühlschranktemperatur (2 °C bis 8 °C) für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10-ml-Durchstechflasche (Glasart I) mit Chlorbutyl-Gummistopfen enthält 100 mg Pemetrexed. Packungsgröße zu 1 Durchstechflasche.

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
50-ml-Durchstechflasche (Glasart I) mit Chlorbutyl-Gummistopfen enthält 500 mg Pemetrexed. Packungsgröße zu 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung und weiteren Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.

2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von Pemetrexed Baxter. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

3. Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
   Lösen Sie den Inhalt der 100 mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

   Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
   Lösen Sie den Inhalt der 500 mg-Durchstechflaschen mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

   Schwenken Sie das Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die entstandene Lösung ist klar und die Färbung reicht von farblos bis gelb oder grüngelb, ohne dass die Produktqualität beeinträchtigt ist. Der pH der zubereiteten Lösung liegt zwischen 6,6 und 7,8. Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig.

4. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.

5. Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyolefin-beschichteten Infusionssets und –beuteln.

6. Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.

7. Pemetrexed-Lösungen sind zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung
Wie bei anderen potenziell toxischen Onkolytika muss die Handhabung und Zubereitung von Pemetrexed-Infusionslösungen mit Vorsicht geschehen. Die Verwendung von Handschuhen wird empfohlen. Sollte eine Pemetrexed-Lösung in Kontakt mit der Haut kommen, waschen Sie die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife. Wenn Pemetrexed in Kontakt mit der Schleimhaut kommt, gründlich mit Wasser spülen. Pemetrexed wirkt nicht blasenbildend. Es gibt kein spezielles Antidot für Extravasate von Pemetrexed. Bis heute gibt es nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche von den Prüfern nicht als schwerwiegende eingestuft wurden. Extravasate von Pemetrexed sollten mit den üblichen lokalen Standardmethoden für Extravasate anderer nicht-blasenbildender Arzneimittel behandelt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1705/001
EU/1/22/1705/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Germany

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).
Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nach Rekonstitution und Verdünnung zur intravenösen Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1705/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT 100-mg-Darreichung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat
Pemetrexed
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).
Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nach Rekonstitution und Verdünnung zur intravenösen Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU1/22/1705/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT 500-mg-Darreichung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat
Pemetrexed
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pemetrexed Baxter und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pemetrexed Baxter beachten?
3. Wie ist Pemetrexed Baxter anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pemetrexed Baxter aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pemetrexed Baxter und wofür wird es angewendet?

Pemetrexed Baxter ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.
Pemetrexed Baxter wird in Kombination mit Cisplatin, einem anderen Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, zur Behandlung des malignen Pleuramesothelioms, eine Krebserkrankung des Rippenfells, bei Patienten, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben, eingesetzt.

Pemetrexed Baxter wird auch in Kombination mit Cisplatin zur erstmaligen Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Stadien von Lungenkrebs gegeben.

Pemetrexed Baxter kann Ihnen verschrieben werden, wenn Sie Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium haben und Ihre Erkrankung auf eine anfängliche Chemotherapie angesprochen hat oder größtenteils unverändert geblieben ist.

Pemetrexed Baxter wird ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien von Lungenkrebs eingesetzt, nachdem vorher eine andere Chemotherapie angewendet wurde und die Krankheit danach weiter fortschreitet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pemetrexed Baxter beachten?

Pemetrexed Baxter darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Pemetrexed oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen, müssen Sie während der Behandlung mit Pemetrexed Baxter abstillen.
- wenn Sie kürzlich eine Gelbfieberimpfung erhalten haben oder sie demnächst erhalten werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Pemetrexed Baxter anwenden.

Wenn Sie ein Nierenleiden haben oder früher eines hatten, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt oder Krankenhausapotheker, da Sie möglicherweise Pemetrexed Baxter nicht erhalten dürfen.

Bei Ihnen werden vor jeder Infusion Blutuntersuchungen durchgeführt werden; dabei wird überprüft, ob Ihre Nieren- und Leberfunktion ausreicht und ob Sie genügend Blutzellen haben, um Pemetrexed Baxter zu erhalten. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis ändern oder die Behandlung verzögern, sofern es Ihr Allgemeinzustand erfordert und wenn Ihre Blutwerte zu niedrig sind. Wenn Sie ebenfalls Cisplatin erhalten, wird Ihr Arzt dafür sorgen, dass Ihr Körper ausreichend Wasser enthält und Sie die notwendigen Arzneimittel erhalten, um das Erbrechen vor und nach der Cisplatin-Gabe zu vermeiden.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine Strahlentherapie hatten oder eine solche Therapie bei Ihnen geplant ist, da eine frühe oder späte Strahlenreaktion mit Pemetrexed Baxter möglich ist.

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt, ob Sie kürzlich geimpft wurden, da dies möglicherweise ungünstige Auswirkungen mit Pemetrexed Baxter haben kann.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine Herzerkrankung haben bzw. in Ihrer Krankengeschichte hatten.

Sollte bei Ihnen eine Flüssigkeitsansammlung um die Lunge herum vorliegen, kann Ihr Arzt entscheiden, diese Flüssigkeit zu beseitigen, bevor Sie Pemetrexed Baxter erhalten.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es keine Erfahrung mit diesem Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren gibt.

Anwendung von Pemetrexed Baxter zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Schmerzen oder Entzündungen (Schwellungen) einnehmen, wie solche Arzneimittel, die „nichtsteroidale Antiphlogistika“ (NSAIDs) genannt werden, einschließlich Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind (wie Ibuprofen). Es gibt viele verschiedenartige NSAIDs mit unterschiedlicher Wirkdauer. Abhängig von dem geplanten Datum Ihrer Pemetrexed-Baxter-Infusion und/oder dem Ausmaß Ihrer Nierenfunktion wird Ihr Arzt Ihnen sagen, welche anderen Arzneimittel Sie einnehmen können, und wann. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einige Ihrer Arzneimittel NSAIDs sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft
Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **sagen Sie es Ihrem Arzt**. Pemetrexed Baxter sollte während der Schwangerschaft vermieden werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen das mögliche Risiko einer Anwendung von Pemetrexed Baxter während der Schwangerschaft besprechen. Frauen müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis mit Pemetrexed Baxter zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen anwenden.

Stillzeit
Wenn Sie stillen, sagen Sie es Ihrem Arzt.
Solange Sie mit Pemetrexed Baxter behandelt werden, muss abgestillt werden.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Männern wird empfohlen, während der Behandlung und in den ersten 3 Monaten nach der Behandlung mit Pemetrexed Baxter kein Kind zu zeugen, und sollten deshalb in dieser Zeit eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Behandlung oder den folgenden 3 Monaten danach ein Kind zeugen möchten, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Pemetrexed Baxter kann Ihre Fähigkeit, Kinder zu bekommen, beeinträchtigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um sich vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermaeinlagerung beraten zu lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Anwendung von Pemetrexed Baxter können Sie sich müde fühlen. Sie müssen im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Pemetrexed Baxter enthält Natrium
Pemetrexed Baxter 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Pemetrexed Baxter 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 54 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,7 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Pemetrexed Baxter anzuwenden?

Die Dosis von Pemetrexed Baxter beträgt 500 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche. Ihre Körpergröße und Gewicht wird gemessen, um die Körperoberfläche zu berechnen. Ihr Arzt wird die Körperoberfläche verwenden, um die notwendige Dosis zu berechnen. Die Dosis wird möglicherweise in Abhängigkeit von Ihrem Blutbild und Ihrem Allgemeinzustand angepasst oder die Behandlung verschoben. Ein Krankenhausapotheker, das Pflegepersonal oder ein Arzt wird das Pemetrexed Baxter Pulver mit steriler 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) mischen, bevor es bei Ihnen angewendet wird.

Sie werden Pemetrexed Baxter immer als intravenöse Infusion erhalten. Die Infusion dauert etwa 10 Minuten.

Bei Anwendung von Pemetrexed Baxter in Kombination mit Cisplatin:
Ihr Arzt oder Krankenhausapotheker wird die für Sie notwendige Dosis anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnen. Cisplatin wird ebenfalls als Infusion in eine Ihrer Venen gegeben. Die Infusion wird etwa 30 Minuten nach dem Ende der Infusion von Pemetrexed Baxter beginnen. Die Infusion von Cisplatin dauert etwa 2 Stunden.

Sie sollten normalerweise Ihre Infusion ein Mal alle 3 Wochen erhalten.

Zusätzliche Arzneimittel:
Kortikosteroide: Ihr Arzt wird Ihnen Kortison-Tabletten verschreiben (entsprechend 4 mg Dexamethason zweimal täglich), die Sie am Tag vor, am Tag während und am Tag nach der Anwendung von Pemetrexed Baxter einnehmen müssen. Sie erhalten dieses Arzneimittel, um die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen zu vermindern, die während der Krebsbehandlung auftreten können.

Vitamingaben: Ihr Arzt wird Ihnen Folsäure (ein Vitamin) zum Einnehmen oder Multivitamine, die Folsäure enthalten (350 bis 1 000 Mikrogramm), verschreiben, die Sie während der Anwendung von Pemetrexed Baxter einmal täglich einnehmen müssen. Sie müssen mindestens 5 Dosen in den 7 Tagen vor der ersten Dosis Pemetrexed Baxter einnehmen. Sie müssen die Einnahme der Folsäure für 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed Baxter fortführen. In der Woche vor der Anwendung von Pemetrexed Baxter und etwa alle 9 Wochen (entsprechend 3 Zyklen der Behandlung mit Pemetrexed Baxter) werden Sie außerdem eine Injektion von Vitamin B_{12} (1 000 Mikrogramm) erhalten. Sie erhalten Vitamin B_{12} und Folsäure, um die möglichen Nebenwirkungen der Krebsbehandlung zu verringern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen Ihren Arzt sofort informieren, wenn Sie das Folgende bei sich bemerken:
- Fieber oder Infektion (häufig bzw. sehr häufig): wenn Sie eine Körpertemperatur von 38 °C oder darüber haben, schwitzen oder andere Anzeichen einer Infektion haben (weil Sie dann möglicherweise weniger weiße Blutkörperchen als normal haben, was sehr häufig ist). Infektionen (Sepsis) können schwerwiegend sein und könnten zum Tode führen.
- Wenn Sie Schmerzen im Brustkorb (häufig) verspüren oder eine erhöhte Pulsrate haben (gelegentlich).
- Wenn Sie Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Wundsein im Mund verspüren (sehr häufig).
- Allergische Reaktionen: wenn Sie einen Hautausschlag (sehr häufig) /-brennen entwickeln oder ein stechendes Gefühl (häufig) oder Fieber (häufig). Selten sind Hautreaktionen, die schwerwiegend sind und zum Tode führen können. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn eine heftige Rötung oder Jucken auftritt oder sich Blasen bilden (Stevens-Johnson Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse).
- Wenn Sie sich müde oder schwach fühlen, rasch in Atemnot geraten oder blass aussehen (weil Sie dann möglicherweise weniger Hämoglobin als normal haben, was sehr häufig ist).
- Wenn Sie ein Bluten des Zahnfleisches, der Nase oder des Mundes feststellen oder eine andere Blutung, die nicht zum Stillstand kommt, oder einen rötlichen oder rosafarbenen Urin oder unerwartete Blutergüsse haben (weil Sie dann möglicherweise weniger Blutplättchen haben als normal, was häufig ist).
- Wenn bei Ihnen eine plötzliche Atemlosigkeit, starke Brustschmerzen oder Husten mit blutigem Auswurf auftritt (gelegentlich) (dies könnte ein Anzeichen für ein Blutgerinnsel in Ihren Lungengefäßen sein (Lungenembolie)).

Andere Nebenwirkungen bei Pemetrexed Baxter können sein:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Infektion
Pharyngitis (Halsschmerzen)
Niedrige Anzahl an neutrophilen Granulozyten (eine Art von weißen Blutkörperchen)
Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen
Niedrige Hämoglobinwerte (Anämie)
Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Wundsein im Mund
Appetitverlust
Erbrechen
Durchfall
Übelkeit
Hautrötung
Hautabschuppungen
Blutwerte außerhalb des Normbereichs, die eine verringerte Funktionalität der Nieren anzeigen
Fatigue (Müdigkeit)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Blutvergiftung
Fieber mit niedriger Anzahl an neutrophilen Granulozyten (eine Art von weißen Blutkörperchen)
Niedrige Anzahl von Blutplättchen
Allergische Reaktion
Verlust von Körperflüssigkeiten
Geschmacksveränderung
Schäden an den motorischen Nerven, was zu Muskelschwäche und Atrophie (Muskelschwund) hauptsächlich an Armen und Beinen führen kann
Schäden an den sensorischen Nerven, was zu Verlust von Empfindungen, brennenden Schmerzen und instabilem Gang führen kann

Schwindel
Entzündung oder Schwellung der Bindehaut (die Membran, die die Augenlider auskleidet und das Weiße des Auges bedeckt)
Trockene Augen
Tränende Augen
Trockenheit der Bindehaut (die Membran, die die Augenlider auskleidet und das Weiße des Auges bedeckt) und der Hornhaut (der klaren Hautschicht vor Iris und Pupille)
Schwellung der Augenlider
Störungen am Auge wie Trockenheit, Tränen, Reizung und/oder Schmerzen
Herzversagen (Zustand, der die Fähigkeit Ihres Herzmuskels zu pumpen beeinflusst)
Unregelmäßiger Herzschlag
Verdauungsstörungen
Verstopfung
Bauchschmerzen
Leber: Erhöhung der Leber-Blutwerte
Vermehrte Pigmentierung der Haut
Juckende Haut
Ausschlag am Körper, bei dem jeder Fleck einem Bullauge ähnelt
Haarverlust
Nesselausschlag
Nierenversagen
Verringerte Nierenfunktion
Fieber
Schmerzen
Flüssigkeitsaustritt ins Körpergewebe, was zu Schwellungen führen kann
Brustschmerz
Entzündung und Geschwürbildung der Schleimhäute, die den Verdauungstrakt auskleiden

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
Verringerung der Anzahl an roten und weißen Blutkörperchen und an Blutplättchen
Schlaganfall
Art von Schlaganfall, wenn eine Arterie zum Gehirn blockiert ist
Blutung innerhalb des Schädels
Angina (Brustschmerz durch reduzierten Blutfluss zum Herzen)
Herzinfarkt
Verengung oder Blockade der Koronararterien
Erhöhter Herzschlag
Mangelhafte Blutverteilung zu den Gliedmaßen
Blockade in einer der Arterien in Ihrer Lunge
Entzündung und Vernarbung von der Lungenhaut mit Atemproblemen
Durchtritt von hellrotem Blut aus dem Anus
Blutung im Gastrointestinaltrakt
Darmbruch
Entzündung der Speiseröhre
Entzündung der Dickdarm-Auskleidung, was mit inneren oder rektalen Blutungen verbunden sein kann (nur in Kombination mit Cisplatin beobachtet)
Entzündung, Ödeme, Erythem und Ausdünnung der Schleimhaut der Speiseröhre verursacht durch Strahlentherapie
Lungenentzündung verursacht durch Strahlentherapie

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)
Zerstörung von roten Blutkörperchen
Anaphylaktischer Schock (schwere allergische Reaktion)
Entzündlicher Zustand der Leber
Rötungen an der Haut
Hautausschlag an den Stellen, die vorher einer Strahlentherapie ausgesetzt waren

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen)
Entzündungen an Haut und Gewebe
Stevens-Johnson Syndrom (eine Art von schwerer Haut- und Schleimhautreaktion, die lebensbedrohlich sein kann)
Toxische epidermale Nekrolyse (eine Art von schwerer Hautreaktion, die lebensbedrohlich sein kann)
Autoimmunstörung, die zu Hautausschlägen und Blasenbildung an Beinen, Armen und Bauch führen kann
Entzündung an der Haut, die charakterisiert ist durch das Vorhandensein von Blasen, die mit Flüssigkeit gefüllt sind
Verletzlichkeit der Haut, Blasenbildung und Abschälen und Vernarbung der Haut
Rötung, Schmerzen und Schwellung hauptsächlich an den unteren Gliedmaßen
Entzündung an der Haut und dem Fettgewebe unter der Haut (Pseudocellulitis)
Entzündung an der Haut (Dermatitis)
Haut entzündet sich, wird juckend, rot, rissig und rau
Stark juckende Stellen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Art von Diabetes primär hervorgerufen durch eine Nierenerkrankung
Nierenstörung, zu der das Absterben von tubulären Epithelzellen (diese bilden die Nierentubuli) gehört

Jedes dieser Anzeichen und/oder Umstände kann bei Ihnen auftreten. Sie müssen Ihren Arzt so bald wie möglich informieren, wenn die ersten Anzeichen dieser Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie sich wegen möglicher Nebenwirkungen sorgen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pemetrexed Baxter aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Zubereitete Lösungen und Infusionslösungen: Das Produkt muss unverzüglich angewendet werden. Sofern wie vorgeschrieben zubereitet, wurde die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten und der Infusionslösung bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pemetrexed Baxter enthält

Der Wirkstoff ist Pemetrexed
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Salzsäure und Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2 „Pemetrexed Baxter enthält Natrium“).

Pemetrexed Baxter 100 mg: Jede Durchstechflasche enthält 100 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).
Pemetrexed Baxter 500 mg: Jede Durchstechflasche enthält 500 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexeddinatrium).

Nach der Auflösung enthält die Lösung 25 mg/ml des Wirkstoffes Pemetrexed. Anschließend ist vom Fachpersonal ein weiterer Verdünnungsschritt durchzuführen, bevor die Anwendung erfolgt.

Wie Pemetrexed Baxter aussieht und Inhalt der Packung
Pemetrexed Baxter ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10-ml- oder 50-ml-Glasdurchstechflasche mit Gummistopfen. Es ist ein weißes bis leicht gelbliches oder grün-gelbliches lyophilisiertes Pulver.

Es ist in Packungen mit je 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht
Niederlande

Hersteller
Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva
UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България
Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika
BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark
Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland
Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

España
Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

France
Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska
Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland
Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia
Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος
P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija
Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Nederland
Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Norge
Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich
Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

Polska
Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

Portugal
Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România
BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija
Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika
Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland
Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige
Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung:

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung und weiteren Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.

2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von Pemetrexed Baxter. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

3. Pemetrexed Baxter 100 mg:
   Lösen Sie den Inhalt der 100 mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.
   Pemetrexed Baxter 500 mg:
   Lösen Sie den Inhalt der 500 mg-Durchstechflaschen mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

   Schwenken Sie das Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die entstandene Lösung ist klar und die Färbung reicht von farblos bis gelb oder grüngelb, ohne dass die Produktqualität beeinträchtigt ist. Der pH der zubereiteten Lösung liegt zwischen 6,6 und 7,8. **Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig.**

4. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.

5. Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyolefin-beschichteten Infusionssets und –beuteln. Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung.

6. Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.

7. Pemetrexed-Lösungen sind zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung: Wie bei anderen potenziell toxischen Onkolytika sollte die Handhabung und Zubereitung von Pemetrexed-Infusionslösungen mit Vorsicht geschehen. Die Verwendung von Handschuhen wird empfohlen. Sollte eine Pemetrexed-Lösung in Kontakt mit der Haut kommen, waschen Sie die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife. Wenn Pemetrexed in Kontakt mit der Schleimhaut kommt, gründlich mit Wasser spülen. Pemetrexed wirkt nicht blasenbildend. Es gibt kein spezielles Antidot für Extravasate von Pemetrexed. Bis heute gibt es nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche von den Prüfern nicht als schwerwiegende eingestuft wurden. Extravasate von Pemetrexed sollten mit den üblichen lokalen Standardmethoden für Extravasate anderer nicht-blasenbildender Arzneimittel behandelt werden.