

Seltene Fälle von bullösen Erkrankungen einschließlich Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen.

Selten wurde hämolytische Anämie bei Patienten, die mit Pemetrexed behandelt wurden, berichtet.

Seltene Fälle eines anaphylaktischen Schocks wurden berichtet.

Über erythematöses Ödem, hauptsächlich der unteren Extremitäten, wurde mit unbekannter Häufigkeit berichtet. Infektiöse und nicht-infektiöse Erkrankungen der Dermis, der Hypodermis und/oder des Unterhautgewebes wurden mit einer unbekanntenen Häufigkeit berichtet (z. B. akute bakterielle Dermohypodermatitis, Pseudocellulitis, Dermatitis).

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, Folsäureanaloga, 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 Folylpolylglutamatsynthase 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 Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Klinische Wirksamkeit

Mesotheliom

EMPHACIS, eine multizentrische, randomisierte, einfach-blinde Phase-3-Studie von Pemetrexed plus Cisplatin gegen Cisplatin bei chemo-naiven 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 niedrigdosierte Folsäure- und Vitamin B₁₂-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.

Wirksamkeit von Pemetrexed plus Cisplatin gegenüber Cisplatin beim malignen Pleuramesotheliom

Wirksamkeitsparameter	Randomisierte und behandelte Patienten		Patienten mit vollständiger Vitamingabe	
	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Medianes Überleben (Monate)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log Rank p-Wert*	0,020		0,051	
Mediane Zeit bis zur Tumorprogression (Monate)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log Rank p-Wert*	0,001		0,008	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log Rank p-Wert*	0,001		0,001	
Gesamtansprechrate**	41,3 %	16,7 %	45,5 %	19,6 %
(95 % CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Log Rank p-Wert*	< 0,001		< 0,001	

Abkürzung: CI = Konfidenzintervall.
* p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der beiden Arme.
** 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 Lungenkrebs-symptomskala 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 500mg/m² als

Monotherapie bei 64 chemo-naiven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom untersucht. Die Gesamtansprecherrate betrug 14,1%.

NSCLC, second-line Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-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 zu Gunsten von Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC mit einem überwiegend nicht plattenepithelialen histologischen Typ (n = 399, 9,3 versus 8,0 Monate, (HR) = 0,78; 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) aus, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomhistologie zu Gunsten von Docetaxel (n = 172, 6,2 versus 7,4 Monate, angepasste HR = 1,56; 95% CI = 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.

Wirksamkeit von Pemetrexed gegen Docetaxel in NSCLC- ITT Population

	Pemetrexed	Docetaxel
Survival time (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median (m)	8,3	7,9
• 95% CI für medianes Überleben	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI für HR	(0,82-1,20)	
• p-Wert für Nicht-Unterlegenheit (HR)	0,226	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Ansprechen (n: qualifiziert für Ansprechen)	(n = 264)	(n = 274)
• Ansprechrate (%) (95% CI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabiler Krankheitszustand (%)	45,8	46,4
Abkürzungen: CI = 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 chemo-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem (Grad IIIb oder IV) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom 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 (HR 0,94; 95 % CI = 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 Gesamtansprechraten 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 % CI = 0,94-1,15), die Gesamtansprechraten betrug 30,6 % (95 % CI = 27,3-33,9) für die Kombination Pemetrexed Cisplatin gegenüber 28,2% (95 % CI = 25,0-31,4) für die Kombination Gemcitabin Cisplatin. Die PFS Daten wurden teilweise durch eine unabhängige Bewertung (400 von 1725 Patienten wurden nach dem Zufall für die Bewertung ausgewählt) bestätigt.

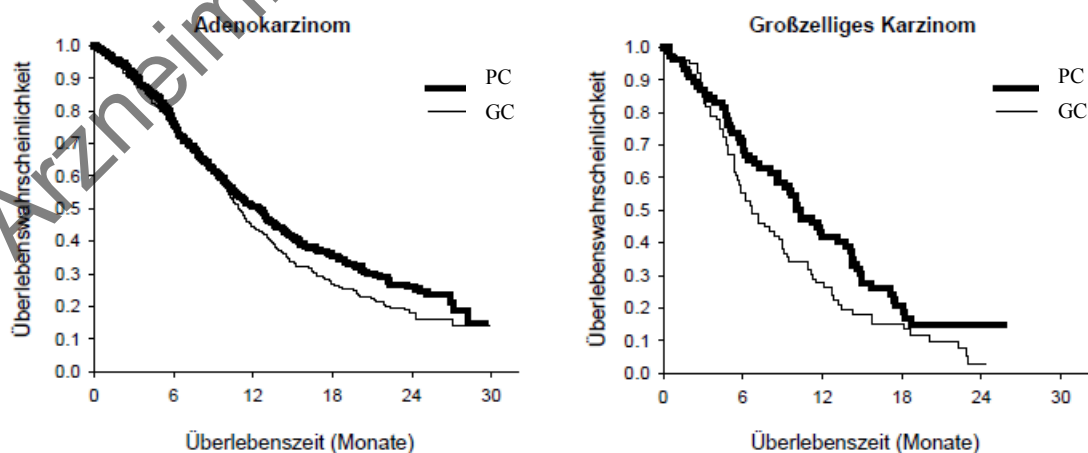
Die Analyse des Einflusses der NSCLC Histologie auf das Überleben zeigte klinisch relevante Unterschiede entsprechend der Histologie, siehe untenstehende Tabelle.

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 % CI)				Angepasste Hazard Ratio (HR) (95 % CI)	Überlegenheit p-Wert
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
ITT Population (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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: CI = 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) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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% CI: 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% CI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

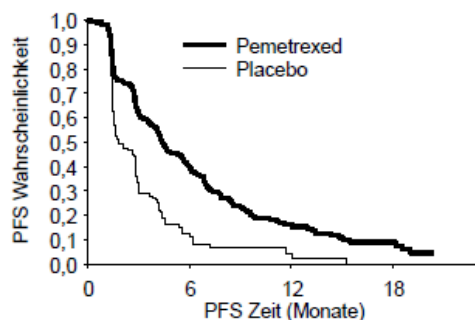
In Übereinstimmung mit anderen Studien zu Pemetrexed wurden in der JMEN in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC unterschiedliche Therapie-Ergebnisse beobachtet. Bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie ($n = 430$, unabhängige Auswertung der Population) betrug das mediane progressionsfreie Überleben PFS im Pemetrexed-Arm 4,4 Monate und 1,8 Monate im Placebo-Arm, Hazard-Ratio = 0,47, 95 % CI: 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 % CI: 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% CI: 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.

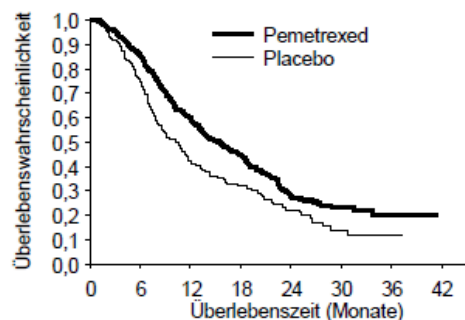
Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil von Pemetrexed in den Histologie-Subgruppen beobachtet.

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) nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (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 %) \geq 6 Zyklen Pemetrexed Erhaltungstherapie, entsprechend insgesamt mindestens 10 komplette Zyklen Pemetrexed.

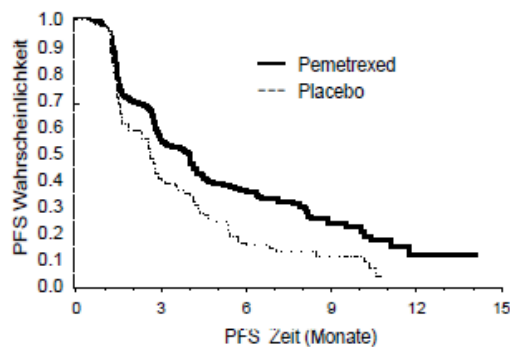
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Pemetrexed-Arm gegenüber dem Placebo-Arm (n = 472, unabhängige Auswertung der Population, median 3,9 Monate vs. 2,6 Monate, entsprechend) (Hazard-Ratio = 0,64, 95% CI: 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% CI = 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%, CI = 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-

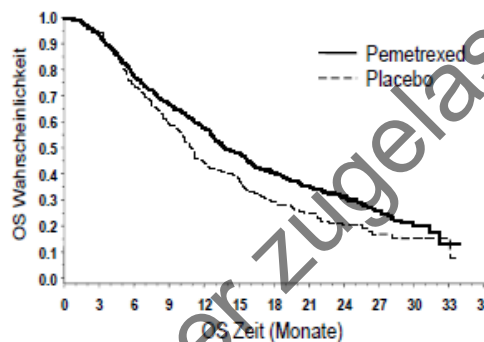
und 2-Jahres Überlebensraten für Pemetrexed-Patienten betragen 58% bzw. 32% im Vergleich zu 45% bzw. 21% für Placebo-Patienten. Gerechnet ab Beginn der Pemetrexed/Cisplatin Erstlinien-Induktionstherapie betrug das mediane Überleben (OS) von Patienten im Pemetrexed-Arm 16,9 Monate und im Placebo-Arm 14,0 Monate (Hazard-Ratio = 0,78, 95%, CI=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 progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Pemetrexed enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in den zugelassenen Anwendungsgebieten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Halbwertszeit 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 B₁₂ 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

6.2 Inkompatibilitäten

Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung. Da keine weiteren Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

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

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Jahre

Zubereitete Lösungen und Infusionslösungen

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung und Infusionslösungen von Pemetrexed Pfizer wurde für 24 Stunden bei 25° C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2° C bis 8° C nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pemetrexed Pfizer 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Nicht über 30° C lagern.

Pemetrexed Pfizer 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas Typ I mit Brombutylkautschukstopfen, die 100 mg, 500 mg oder 1.000 mg Pemetrexed enthält.

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 Pfizer. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

3. Pemetrexed Pfizer darf nur mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

Lösen Sie den Inhalt der 100-mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 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 5,7 und 7,7. **Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig, wie unten beschrieben.**

Lösen Sie den Inhalt der 500-mg-Durchstechflaschen mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 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 5,7 und 7,7. **Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig, wie unten beschrieben.**

Lösen Sie den Inhalt der 1.000-mg-Durchstechflaschen mit 40 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 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 5,7 und 7,7. **Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig, wie unten beschrieben.**

4. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 5%iger Glucoselösung für Injektionszwecke 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 Polyvinylchlorid- und 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24 April 2017

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 (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- 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 (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

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

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Vereinigtes Königreich

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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 neuereingegangener 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).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 100 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Ditromethamin).

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
100 mg
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

Packungsbeilage beachten

Zur einmaligen Anwendung

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
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung, siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30° C lagern

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

Nicht verwendete Lösung fachgerecht entsorgen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1183/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE 100 mg

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch rekonstituieren und verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 500 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Ditromethamin)

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
500 mg
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

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
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung, siehe Packungsbeilage.

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

Nicht verwendete Lösung fachgerecht entsorgen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1183/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE 500 mg

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed
i.v

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch rekonstituieren und verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 1.000 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Ditromethamin)
Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1.000 mg
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

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
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung, siehe Packungsbeilage.

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

Nicht verwendete Lösung fachgerecht entsorgen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1183/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE 1.000 mg

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

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch rekonstituieren und verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1.000 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Pemetrexed Pfizer 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed Pfizer 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed Pfizer 1.000 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

Pemetrexed Pfizer ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.

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

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

Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer beachten?

Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer abstillen.
- wenn Sie kürzlich eine Gelbfieberimpfung erhalten haben oder sie demnächst erhalten werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Krankenhausapotheker, bevor Sie Pemetrexed Pfizer erhalten.

Wenn Sie ein Nierenleiden haben oder früher eines hatten, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt oder Krankenhausapotheker, da Sie möglicherweise Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer 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 vor und nach der Cisplatin-Gabe erhalten, um das Erbrechen 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 Pfizer möglich ist.

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt, ob Sie kürzlich geimpft wurden, da dies möglicherweise ungünstige Auswirkungen mit Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer erhalten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Einsatz von Pemetrexed in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Anwendung von Pemetrexed Pfizer 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-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 Krankenhausapotheker, 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, informieren Sie Ihren Arzt. Pemetrexed sollte in der Schwangerschaft vermieden werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen das mögliche Risiko einer Anwendung von Pemetrexed während der Schwangerschaft besprechen. Frauen müssen während der Behandlung mit Pemetrexed zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen anwenden.

Stillzeit

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

Fortpflanzungsfähigkeit

Männern wird empfohlen während der Behandlung und in den ersten 6 Monaten nach der Behandlung mit Pemetrexed kein Kind zu zeugen, und sollten deshalb in dieser Zeit eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Behandlung oder den folgenden 6 Monaten danach ein Kind zeugen möchten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Möglicherweise möchten Sie sich vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermaeinlagerung beraten lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Pemetrexed Pfizer anzuwenden?

Die Pemetrexed Pfizer-Dosis beträgt 500 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche. Ihre Körpergröße und Ihr 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 Pfizer-Pulver mit Wasser für Injektionszwecke und 5%iger Glucoselösung für Injektionszwecke mischen, bevor es bei Ihnen angewendet wird.

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

Anwendung 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 Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer einmal täglich einnehmen müssen. Sie müssen mindestens 5 Dosen in den 7 Tagen vor der ersten Dosis Pemetrexed Pfizer einnehmen. Sie müssen die Einnahme der Folsäure für 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed Pfizer fortführen. In der Woche vor der Anwendung von Pemetrexed Pfizer und etwa alle 9 Wochen (entsprechend 3 Zyklen der Behandlung mit Pemetrexed Pfizer) werden Sie außerdem eine Injektion von Vitamin B₁₂ (1.000 Mikrogramm) erhalten. Sie erhalten Vitamin B₁₂ 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): 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 (Steven-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 sehr 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)).

Nebenwirkungen bei Pemetrexed können sein:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen

Niedrige Hämoglobinwerte (Anämie)

Niedrige Anzahl von Blutplättchen

Durchfall

Erbrechen

Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Wundsein im Mund

Übelkeit

Appetitverlust

Müdigkeit

Hautrötung

Haarausfall

Verstopfung

Gefühllosigkeit

Nieren: Blutwerte außerhalb des Normbereichs

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Allergische Reaktion; Hautrötung / brennendes oder stechendes Gefühl

Infektion einschließlich Sepsis (Blutvergiftung)

Fieber

Dehydratation

Nierenversagen

Hautreizung und Jucken

Schmerzen im Brustkorb

Muskelschwäche

Konjunktivitis (Bindehautentzündung)

Magenverstimmung

Bauchschmerzen

Geschmacksveränderung

Leber: Blutwerte außerhalb des Normbereichs

Übermäßiger Tränenfluss

Vermehrte Pigmentierung der Haut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Akutes Nierenversagen

Erhöhte Pulsrate

Entzündung der Speiseröhren-Schleimhaut (Ösophagitis) trat unter Pemetrexed/Strahlen-Therapie auf.
Colitis (Entzündung der inneren Auskleidung des Dickdarms, die verbunden sein kann mit Blutungen im Darm und Enddarm)

Interstitielle Pneumonitis (Vernarbung der Lungenbläschen)

Ödeme (Austritt von Wasser in das Körpergewebe, das zu Schwellungen führt).

Bei einigen Patienten, die Pemetrexed, üblicherweise in Kombination mit anderen Krebsmitteln, erhielten, trat Herzinfarkt, Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung auf.

Panzytopenie – eine gleichzeitige Verminderung der weißen, roten Blutkörperchen- und der Blutplättchen-Anzahl.

Bei Patienten, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed Behandlung auch eine Strahlenbehandlung erhalten, kann eine durch Strahlung verursachte Entzündung des Lungengewebes (Vernarbung der Lungenbläschen, die mit der Strahlenbehandlung im Zusammenhang steht) auftreten.

Schmerzen, Kälte und Weißwerden der Hände und Füße (Extremitäten) wurde berichtet.

Blutgerinnsel in den Lungengefäßen (Lungenembolie)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

„Radiation Recall“ (ein Hautausschlag ähnlich einem schweren Sonnenbrand), Erscheinung auf der Haut, die vorher (einige Tage bis Jahre) einer Strahlentherapie ausgesetzt war.

Blasenförmige Hauterscheinungen (starke Blasenbildungen der Haut) – einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Hämolytische Anämie (Blutarmut durch die Zerstörung der roten Blutkörperchen)

Hepatitis (Entzündung der Leber)

Anaphylaktischer Schock (schwere allergische Reaktion)

Nicht bekannt: Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden

Anschwellen der unteren Extremitäten mit Schmerzen und Rötung

Erhöhte Harnausscheidung

Durst und erhöhte Wasseraufnahme

Hypernatriämie – erhöhter Natriumspiegel im Blut

Entzündung der Haut, hauptsächlich der unteren Gliedmaßen mit Schwellung, Schmerzen und Rötung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. 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 Pfizer aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Die 100 mg-Durchstechflasche nicht über 30° C lagern.

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

Für die 500 mg-Durchstechflasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Für die 1.000-mg-Durchstechflasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zubereitete Lösung und Infusionslösung: Sofern wie vorgeschrieben zubereitet, wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) und bei 25° C für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung unverzüglich angewendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, unterliegen die Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2° C bis 8° C betragen.

Die zubereitete Lösung ist klar und die Färbung reicht von farblos bis gelb oder grüngelb, ohne dass die Qualität des Arzneimittels beeinträchtigt ist. Parenterale Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend nationaler Anforderung zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pemetrexed Pfizer enthält

Der Wirkstoff ist Pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 100 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexed-Ditromethamin).

Pemetrexed Pfizer 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 500 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexed-Ditromethamin).

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 1.000 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexed--Ditromethamin).

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

Der sonstige Bestandteil ist Mannitol.

Wie Pemetrexed Pfizer aussieht und Inhalt der Packung

Pemetrexed Pfizer ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas. Es ist ein weißes bis leicht gelbliches oder grün-gelbliches lyophilisiertes Pulver.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit 100 mg, 500 mg oder 1.000 mg Pemetrexed.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Hospira UK Limited
Horizon

Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Vereinigtes Königreich

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

MT
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

UK
Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für 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 Pfizer. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.
3. Pemetrexed Pfizer darf nur mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

Pemetrexed Pfizer 100 mg-Durchstechflasche:

Lösen Sie den Inhalt der 100 mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 25 mg/ml Pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 500 mg-Durchstechflasche:

Lösen Sie den Inhalt der 500 mg-Durchstechflaschen mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 25 mg/ml Pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg-Durchstechflasche:

Lösen Sie den Inhalt der 1.000 mg-Durchstechflaschen mit 40 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von 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 Qualität der Zubereitung beeinträchtigt ist. Der pH der zubereiteten Lösung liegt zwischen 5,7 und 7,7. **Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig.**

4. Pemetrexed Pfizer darf nur mit 5%iger Glucoselösung ohne Konservierungsmittel weiter verdünnt werden. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 5%iger Glucoselösung für Injektionszwecke 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 Polyvinylchlorid- und Polyolefin-beschichteten Infusionssets und -beuteln. Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung, inkompatibel.

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.