

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CIAMBRA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén injectieflacon met poeder bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 11 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot bijna wit gevriesdroogd poeder.

De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8.

De osmolaliteit van de gereconstitueerde oplossing bedraagt 230-270 mOsmol/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Maligne mesothelioom van de pleura

CIAMBRA is in combinatie met cisplatine aangewezen voor de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura.

#### Niet-kleincellig longcarcinoom

CIAMBRA in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

CIAMBRA is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond (zie rubriek 5.1).

CIAMBRA is aangewezen als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

CIAMBRA mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van chemotherapie tegen kanker.

## Dosering

### CIAMBRA in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis CIAMBRA bedraagt 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. De aanbevolen dosis cisplatine is 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende twee uur. Cisplatine wordt ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed, op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus toegediend. Patiënten moeten vóór en/of na toediening van cisplatine adequaat worden behandeld met anti-emetica en geschikte hydratatie krijgen (zie tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

### CIAMBRA als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis CIAMBRA 500 mg/m<sup>2</sup>, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus.

### Regime van voorafgaande medicatie

Om de incidentie en ernst van huidreacties te verminderen, dient een corticosteroid te worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroid dient equivalent te zijn aan 4 mg dexamethason tweemaal daags oraal toegediend (zie rubriek 4.4).

Om de toxiciteit te verminderen moeten patiënten die worden behandeld met pemetrexed tevens vitaminesupplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) innemen. Gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste vijf doses foliumzuur worden ingenomen en de inname ervan moet gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten tevens een intramusculaire injectie vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B<sub>12</sub>-injecties kunnen op dezelfde dag als pemetrexed worden toegediend.

### Monitoring

Patiënten die pemetrexed krijgen toegediend, dienen vóór elke dosis te worden gecontroleerd met een complete bloedtelling, inclusief een differentiële witte bloedceltelling (WBT) en plaatjestelling. Voorafgaand aan elke toediening van chemotherapie moet de bloedsamenstelling worden onderzocht om de nier- en leverfunctie te beoordelen. Vóór het begin van elke chemotherapiecycclus moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) dient  $\geq 1500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie dient  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> te zijn.

De creatinineklaring dient  $\geq 45$  ml/min te zijn.

Totaal bilirubine dient  $\leq 1,5$  keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase (AF), aspartaataminotransferase (ASAT of SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) dienen  $\leq 3$  keer de bovengrens van normaal te zijn. AF, ASAT en ALAT  $\leq 5$  keer de bovengrens van normaal is aanvaardbaar als de lever bij de tumor betrokken is.

### Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen aan het begin van een volgende cyclus dienen te zijn gebaseerd op de laagste hematologische waarden of de maximale niet-hematologische toxiciteit van de voorgaande behandelingscyclus. De behandeling kan worden uitgesteld om patiënten voldoende hersteltijd te geven. Na herstel dienen patiënten opnieuw te worden behandeld aan de hand van de richtlijnen uit tabel 1, 2 en 3, die gelden voor CIAMBRA als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

<b>Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Hematologische toxiciteit</b>	
Laagste ANC < 500 /mm <sup>3</sup> en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50.000 /mm <sup>3</sup>	75% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm <sup>3</sup> ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm <sup>3</sup> met bloeding <sup>a</sup> , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)

<sup>a</sup> Deze criteria voldoen aan de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definitie van ≥ CTC klasse 2 bloeding.

Als zich bij patiënten niet-hematologische toxiciteiten ≥ klasse 3 ontwikkelen (met uitzondering van neurotoxiciteit), dient toediening van CIAMBRA te worden stopgezet totdat de waarde minder is dan of gelijk is aan de waarde die de patiënt vóór de behandeling had. De behandeling dient te worden hervat volgens de richtlijnen in tabel 2.

<b>Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit <sup>a, b</sup></b>		
	<b>dosis CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Elke toxiciteit klasse 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van klasse) of diarree klasse 3 of 4.	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis klasse 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998). <sup>b</sup> Met uitzondering van neurotoxiciteit

In het geval van neurotoxiciteit is de aanbevolen dosisaanpassing voor CIAMBRA en cisplatine aangegeven in tabel 3. Patiënten dienen met de behandeling te stoppen als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

<b>Tabel 3 – Dosisaanpassing voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit</b>		
CTC <sup>a</sup> -klasse	<b>dosis CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis

<sup>a\*</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

De behandeling met CIAMBRA dient te worden stopgezet als een patiënt hematologische of niet-hematologische toxiciteit klasse 3 of 4 ondervindt na 2 dosisreducties of onmiddellijk als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Ouderen*

Bij klinische onderzoeken zijn geen aanwijzingen gevonden dat patiënten van 65 jaar of ouder een verhoogd risico lopen van bijwerkingen vergeleken met patiënten van jonger dan 65 jaar. Er zijn geen andere dosisreducties noodzakelijk dan de reducties die voor alle patiënten worden aanbevolen.

#### *Pediatrie patiënten*

Voor pediatrische patiënten is er geen relevante toepassing van CIAMBRA bij maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

*Patiënten met nierinsufficiëntie (standaard Cockcroft en Gault-formule of glomerulaire filtratiesnelheid gemeten met Tc99m-DPTA-serumklaringsmethode)*

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij klinische onderzoeken hadden patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 45$  ml/min geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 45 ml/min; derhalve wordt het gebruik van pemetrexed niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er zijn geen relaties tussen ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) of totaal bilirubine en de farmacokinetiek van pemetrexed vastgesteld. Er is echter geen specifiek onderzoek gedaan naar patiënten met leverinsufficiëntie zoals bilirubine  $> 1,5$  keer de bovengrens van normaal en/of aminotransferase  $> 3,0$  keer de bovengrens van normaal (levermetastasen afwezig) of  $> 5,0$  keer de bovengrens van normaal (levermetastasen aanwezig).

#### Wijze van toediening

CIAMBRA is voor intraveneus gebruik. CIAMBRA dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van iedere cyclus van 21 dagen.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van CIAMBRA, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van CIAMBRA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de ANC naar  $\geq 1500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie naar  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Er werd minder toxiciteit en een reductie in hematologische en niet-hematologische toxiciteiten klasse 3 en 4, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie klasse 3 en 4 gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> plaatsvond. Derhalve moeten alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit te verminderen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die niet met een corticosteroïd waren voorbehandeld zijn huidreacties gemeld. Voorbehandeling met dexamethason (of equivalent) kan de incidentie en ernst van huidreacties verminderen (zie rubriek 4.2).

Er is een onvoldoende groot aantal patiënten onderzocht met een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min. Om deze reden wordt het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring van < 45 ml/min niet aangeraden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dienen af te zien van het gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), zoals ibuprofen, en acetylsalicylzuur (> 1,3 g per dag) gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die in aanmerking komen voor therapie met pemetrexed dient het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd onderbroken te worden gedurende ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige nier-voorvallen, inclusief acuut nier falen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten waarbij dit optrad, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van nier gebeurtenissen inclusief dehydratie of een vroeger bestaan van hypertensie of diabetes. Na het in de handel brengen van het middel werden bij gebruik van pemetrexed, alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen, ook nefrogene diabetes insipidus en tubulaire niernecrose gemeld. De meeste van deze gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling met pemetrexed. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op acute tubulaire necrose, een verminderde nierfunctie en tekenen en symptomen van nefrogene diabetes insipidus (bv. hypernatriëmie).

Het effect van vocht in de derde ruimte, zoals pleura-effusie of ascites, op pemetrexed is niet volledig gedefinieerd. Een fase 2 studie met pemetrexed bij 31 patiënten met solide tumoren en stabiel vocht in de derde ruimte vertoonde, vergeleken met patiënten zonder vochtophoping in de derde ruimte, geen verschil in genormaliseerde plasmaconcentratie of klaring met betrekking tot pemetrexed dosering. Derhalve dient drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Vanwege de gastro-intestinale toxiciteit van pemetrexed wanneer het in combinatie met cisplatine gegeven wordt, is ernstige uitdroging waargenomen. Derhalve dienen patiënten een adequate behandeling met anti-emetica te krijgen en een toereikende hydratatie vóór en/of na de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken met pemetrexed zijn soms ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief myocardinfarct en cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld, in de meeste gevallen wanneer het gegeven werd in combinatie met een ander cytotoxisch middel. De meeste patiënten bij wie deze bijwerkingen werden waargenomen, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.8).

Verminderde afweer is veelvoorkomend bij kankerpatiënten. Als gevolg daarvan wordt het gebruik van levende, verzwakte vaccins niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna geen kind te verwekken. Aanbevolen wordt gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding. Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken gedurende de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooiën van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Gevallen van bestralingspneumonitis zijn gemeld bij patiënten die voorafgaand, gedurende of na hun pemetrexedtherapie behandeld werden met bestraling. Bij deze patiënten in het bijzonder zou extra aandacht moeten worden besteed en extra voorzichtigheid in acht moeten worden genomen bij het

gebruik van andere stralingsgevoelige middelen.

Gevalen van "radiation recall" zijn gemeld bij patiënten die weken of jaren eerder radiotherapie hebben gekregen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd renaal geëlimineerd via tubulaire secretie en in mindere mate door glomerulaire filtratie. Gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld aminoglycoside, lisdiuretica, platinaverbindingen, ciclosporine) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Deze combinatie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van stoffen die eveneens tubulair worden uitgescheiden (bijv. probenecide, penicilline) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min), kunnen hoge doses NSAID's (zoals  $> 1600$  mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses ( $\geq 1,3$ g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en, als gevolg daarvan, het voorkomen van bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht, wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur in hogere doses worden toegediend, gelijktijdig met pemetrexed aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses te worden vermeden gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4).

In afwezigheid van gegevens met betrekking tot mogelijke interactie met NSAID's die een langere halfwaardetijd hebben, zoals piroxicam of rofecoxib, dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie te worden onderbroken gedurende ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdige toediening van NSAID's noodzakelijk is, dienen patiënten nauwkeurig gemonitord te worden op toxiciteit, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit.

Pemetrexed wordt in beperkte mate door de lever gemetaboliseerd. Resultaten van *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen gaven aan dat geen klinisch significante remming door pemetrexed te verwachten is van de metabolische klaring van geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 en CYP1A2.

#### **Interacties die algemeen voorkomen bij alle cytotoxica**

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij patiënten met kanker wordt vaak gebruikgemaakt van behandeling met anticoagulantia. De hoge intra-individuele variabiliteit van de stollingsstatus tijdens ziekte en de mogelijkheid van interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker maken een frequentere controle van International Normalised Ratio (INR) noodzakelijk, als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik: Vaccinatie tegen gele koorts: risico van dodelijke, gegeneraliseerde vaccinatiesziekte (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: Levende, verzwakte vaccins (met uitzondering van gele koorts, waar gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd is): risico van systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Het risico is verhoogd bij personen die vanwege hun onderliggende aandoening al een onderdrukte afweer hebben. Gebruik een inactief vaccin indien dit bestaat (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, evenals van andere antimetabolieten, wordt vermoed dat het ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit experimenteel onderzoek met dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pemetrexed dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, na zorgvuldige afweging van de noodzaak voor de moeder en het risico voor de foetus (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of pemetrexed in de moedermelk wordt uitgescheiden en bijwerkingen op de met moedermelk gevoede zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met pemetrexed (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Pemetrexed kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid kan optreden na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen met betrekking tot pemetrexed, toegepast als monotherapie of in combinatie, zijn beenmergsuppressie, tot uiting komend als anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie en maagdarmselstoxiciteit, tot uiting komend als anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis. Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

### Tabel van bijwerkingen

Tabel 4 somt de bijwerkingen op die ongeacht causaliteit in verband worden gebracht met pemetrexed, gebruikt als een monotherapiebehandeling of in combinatie met cisplatine in de registratiestudies (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN en PARAMOUNT) en uit de postmarketingperiode

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklassen. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).



**Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed en cisplatine versus GEMZAR en cisplatine), JMCH (pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine), JMEN en PARAMOUNT (pemetrexed plus beste ondersteunende zorg versus placebo plus beste ondersteunende zorg) en uit de postmarketingperiode.**

<b>Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie <sup>a</sup> Faryngitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hypodermatitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Hemoglobine verlaagd	Febriele neutropenie, Plaatjestelling verlaagd	Pancytopenie	Auto-immuun-hemolytische anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Cerebrovasculair accident Ischemische beroerte Intracraniale bloeding			
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Traanproductie verhoogd Keratoconjunctivitis sicca Ooglidooedeem Oogoppervlak-aandoening				
Hartaandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventriculaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere ischemie <sup>c</sup>			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis <sup>bd</sup>			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarmbloeding			

	Misselijkheid		Darm-perforatie Oesofagitis Colitis <sup>e</sup>			
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogd alanine-transferase Verhoogd aspartaat-transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag Huid-afschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens-Johnson-syndroom <sup>b</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>b</sup> Pemfigus Bulleuze dermatitis Erythema-teus oedeem <sup>f</sup> Pseudo-cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verlaagde creatinine-kларing, Verhoogd bloed-creatinine <sup>e</sup>	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratie-snelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvlies-ontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma-glutamyl-transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Bestralings-oesofagitis, Bestralings-pneumonitis	Recall-fenomeen		

<sup>a</sup> met en zonder neutropenie

<sup>b</sup> in sommige gevallen fataal

<sup>c</sup> soms leidend tot necrose van extremiteiten

<sup>d</sup> met respiratoire insufficiëntie

<sup>e</sup> alleen waargenomen in combinatie met cisplatine

<sup>f</sup> voornamelijk in de onderste ledematen

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V\*.

## 4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, dienen patiënten te worden gecontroleerd met bloedtellingen en dienen zij zo nodig ondersteunende behandeling te ontvangen. Bij de behandeling van pemetrexed-overdosering dient het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur te worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastisch middel, foliumzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

CIAMBRA (pemetrexed) is een ‘multi-targeted’ antifolaat tegen kanker dat zijn werking uitoefent door cruciale folaat-afhankelijke metabole processen die essentieel zijn voor de celdeling, te verstoren.

*In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een multitargeted antifolaat door remming van thymidylaatsynthase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR) en glycinamide-ribonucleotide-formyltransferase (GARFT), die folaat-afhankelijke sleutelenzymen zijn voor de *de novo* biosynthese van thymidine en purinenucleotiden. Pemetrexed wordt in de cellen gebracht door zowel de gereduceerde ‘folate carrier’ als folaatbindende eiwittransportsystemen in het membraan. Eenmaal in de cel wordt pemetrexed snel en efficiënt omgezet in polyglutamaatvormen door het enzym folylpolyglutamaat-synthetase. De polyglutamaatvormen worden bewaard in cellen en zijn nog sterkere remmers van TS en GARFT. Polyglutamatie is een tijd- en concentratieafhankelijk proces dat plaatsvindt in tumorcellen en, in mindere mate, in normale weefsels. Gepolyglutameerde metabolieten hebben een langere intracellulaire halfwaardetijd, wat resulteert in een verlengde werking van de werkzame stof in maligne cellen.

### Klinische werkzaamheid

#### Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase-3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura, heeft aangetoond dat patiënten behandeld met pemetrexed en cisplatine een klinisch betekenisvol mediaan overlevingsvoordeel van 2,8 maanden hebben ten opzichte van patiënten die alleen cisplatine ontvangen.

Tijdens het onderzoek werden laaggedoseerde foliumzuur en vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen aan de behandeling van de patiënten toegevoegd om de toxiciteit te verminderen. De primaire analyse van dit onderzoek werd uitgevoerd met de populatie van alle patiënten die willekeurig waren ingedeeld in een behandelingsgroep en die de geneesmiddelen ontvingen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met patiënten die foliumzuur- en vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

### **Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij maligne mesothelioom van de pleura**

werkzaamheidsparameter	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
	pemetrexed/ cisplatine (n = 226)	cisplatine (n = 222)	pemetrexed/ cisplatine (n = 168)	cisplatine (n = 163)
mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,020		0,051	
mediane tijd tot tumorprogressie (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,001		0,008	
tijd tot behandelingsfalen (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,001		0,001	
totale responspercentage** (95%-BI)	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 exacte p-waarde*	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

\* p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

\*\* In de pemetrexed/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (n = 225) en volledig gesupplementeerd (n = 167)

Met de Lung Cancer Symptom Scale werd in de pemetrexed/cisplatinegroep (212 patiënten) versus alleen de cisplatinegroep (218 patiënten) een statistisch significante verbetering aangetoond van de klinisch relevante symptomen (pijn en dyspneu) die verband houden met maligne mesothelioom van de pleura. Er werden tevens statistisch significante verschillen in longfunctietests waargenomen. De scheiding tussen de behandelingsgroepen werd bereikt door verbetering in longfunctie in de pemetrexed/cisplatinegroep en verslechtering van de longfunctie in de loop van de tijd in de controlegroep.

De gegevens over patiënten met maligne mesothelioom van de pleura die alleen met pemetrexed werden behandeld, zijn beperkt. Pemetrexed werd in een dosis van 500 mg/m<sup>2</sup> als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

#### NSCLC, tweedelijnsbehandeling:

Een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label-fase-3-onderzoek naar pemetrexed versus docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na voorafgaande chemotherapie wees op een mediane overlevingsduur van 8,3 maanden voor patiënten behandeld met pemetrexed (intent to treat populatie (ITT) n = 283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n = 288). Eerdere chemotherapie omvatte geen pemetrexed. Een analyse van de impact van NSCLC histologie op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC niet-plaveisel histologie (n=399; 9,3 versus 8,0 maanden, aangepast HR=0,78; 95% BI =0,61-1,00; p=0,047) en viel gunstig uit voor docetaxel bij plaveiselcelcarcinoom histologie (n=172; 6,2 versus 7,4 maanden, aangepast HR = 1,56; 95% BI =1,08-2,26; p =0,018). Er werden geen klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed gezien tussen de histologische subgroepen.

Beperkte klinische data uit een aparte gerandomiseerde, Fase 3, gecontroleerde studie, suggereren dat de werkzaamheid (totale overleving, progressievrije overleving) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n=41) en patiënten die geen eerdere docetaxelbehandeling kregen (n=540).

## Werkzaamheid van pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie

	pemetrexed	docetaxel
<b>overlevingsduur (maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (m)	8,3	7,9
▪ 95%-BI voor mediaan	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95%-BI voor HR	(0,82 – 1,20)	
▪ non-inferiority p-waarde (HR)	0,226	
<b>progressievrije overleving (maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>respons (n: gekwalificeerd voor respons)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ responspercentage (%) (95%-BI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ stabiele ziekte (%)	45,8	46,4

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; n = totale populatiegrootte.

### NSCLC, eerstelijnsbehandeling:

Een multicenter, gerandomiseerde, open-label, Fase 3 studie met pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine in chemotherapie-naïeve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB of IV) NSCLC liet zien dat pemetrexed plus cisplatine (ITT populatie n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT n=863) in totale overleving (aangepast hazard ratio 0,94; 95% BI 0,84-1,05). Alle in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een ECOG score status 0 of 1.

De analyse van het primaire effect was gebaseerd op de ITT-populatie. Analyses van gevoeligheid van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten werden ook uitgevoerd op de Protocol Qualified (PQ) populatie. Analyses van werkzaamheid op de PQ-populatie komen overeen met de analyses voor de ITT-populatie en ondersteunen dat AC niet inferieur is aan GC.

Progressievrije overleving (PFS) en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediaan PFS was 4,8 maanden voor pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazard ratio 1,04; 95% BI 0,94-1,15), en totaal responspercentage was 30,6% (95% BI 27,3- 33,9) voor pemetrexed plus cisplatine versus 28,2% (95% BI 25,0-31,4) voor gemcitabine plus cisplatine.

PFS data werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijk review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

De analyse van de impact van NSCLC histologie op de totale overleving wees op klinisch relevante verschillen in overleving afhankelijk van de histologie; zie onderstaande tabel.

### **Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen.**

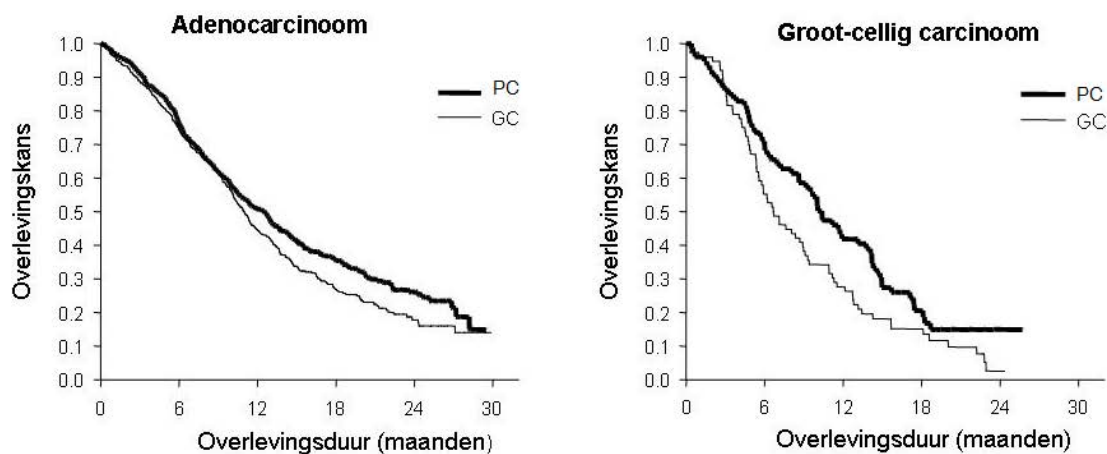
ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden (95% BI)				Aangepast hazard ratio (HR) (95% BI)	Superioriteit p-value
	pemetrexed + cisplatine		gemcitabine + cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n =863	<sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoom (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

Groot-cellig (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
Overig (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n =106	9,2 (8,1 – 1,6)	n =146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plaveiselcel (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	n =244	10,8 (9,5 – 12,1)	n =229	1,3 (1,00–1,51)	0,050

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = intent-to-treat; n = totale populatiegrootte.

a statistisch significant voor non-inferioriteit, met het gehele betrouwbaarheidsinterval voor HR ruim onder de 1,17645 non-inferioriteitsmarge (p <0,001).

### Kaplan Meier plots van totale overleving per histologie



Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed plus cisplatine binnen de histologische subgroepen.

Patiënten die met pemetrexed en cisplatine werden behandeld, hadden minder transfusies (16,4% versus 28,9%, p<0,001), transfusies van rode bloedcellen (16,1% versus 27,3%, p<0,001) en transfusies van plaatjes (1,8% versus 4,5%, p=0,002) nodig. Patiënten hadden bovendien minder toediening nodig van erythropoetine/ darbopoetine (10,4% versus 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%, p=0,004), en ijzerpreparaten (4,3% versus 7,0%, p=0,021).

#### NSCLS, onderhoudsbehandeling:

##### *JMEN*

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3 studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC (Best Supportive Care, beste ondersteunende zorg) (n=441) met die van placebo plus BSC (n=222) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) (NSCLC) die geen progressie vertoonde na 4 kuren eerstelijnsdoublettherapie met cisplatine of carboplatine in combinatie met gemcitabine, paclitaxel of docetaxel. Eerstelijnsdoublettherapie met pemetrexed was daarin niet opgenomen. Alle in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een ECOG-scorestatus 0 of 1. Patiënten ontvingen onderhoudsbehandeling totdat progressie van de ziekte optrad. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de randomisatietijd na voltooiing van de eerstelijns(inductie)therapie. Patiënten ontvingen gemiddeld 5 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 3,5 placebokuren. Een totaal van 213 patiënten (48,3%) voltooidde  $\geq 6$  en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooidde  $\geq 10$  behandelingskuren met pemetrexed.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placebo-arm (n=581, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 4,0 maanden en 2,0 maanden) (hazard ratio = 0,60, 95% BI: 0,49-0,73, p<0,00001). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigden de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. De mediane OS ("overall survival", totale overleving) van de totale

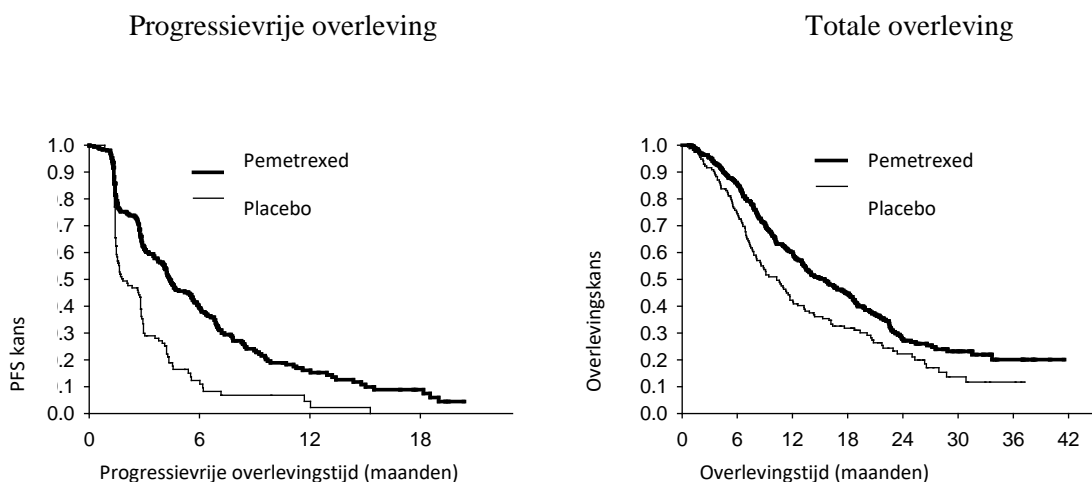
populatie (N=663) was 13,4 maanden in de pemetrexed -arm en 10,6 maanden in de placebo-arm, hazard ratio = 0,79 (95% BI: 0,65 tot 0,95; p=0,01192).

In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=430, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8 maanden in de placebo-arm, hazard ratio = 0,47, 95% BI: 0,37-0,60, p=0,00001). De mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=481) was 15,5 maanden in de pemetrexed-arm en 10,3 maanden in de placebo-arm (hazard ratio = 0,70, 95% BI: 0,56-0,88, p=0,002). Inclusief de inductiefase was de mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie 18,6 maanden in de pemetrexed-arm en 13,6 maanden in de placebo-arm (hazard ratio = 0,71, 95% BI: 0,56-0,88, p=0,002).

De PFS- en OS-resultaten bij patiënten met plaveiselcelhistologie duiden niet op voordeel van pemetrexed vergeleken met placebo.

Er zijn binnen de histologische subgroepen geen klinisch relevante verschillen waargenomen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van CIAMBRA.

### **JMEN: Kaplan Meier plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving van pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie:**



### **PARAMOUNT**

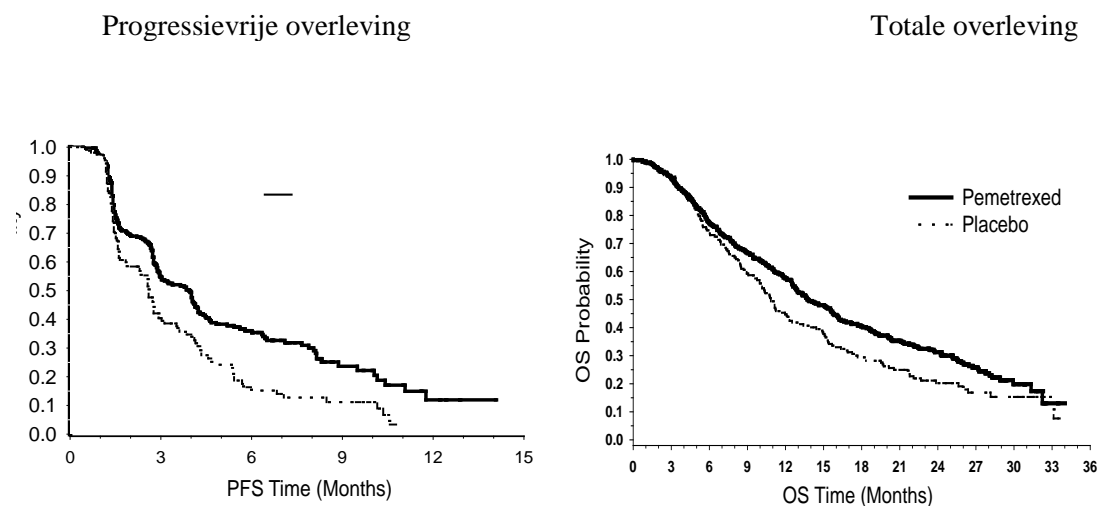
Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van continuation maintenance behandeling met pemetrexed plus BSC (n=359) met die van placebo plus BSC (n=180) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie die geen progressie vertoonden na 4 kuren eerstelijnscombinatietherapie van pemetrexed met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling, werden 539 patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed of placebo. Van de gerandomiseerde patiënten had 44,9% een complete/partiële respons op pemetrexed plus inductie met cisplatine en 51,9% had een respons van stabiele ziekte. Patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling moesten een ECOG performancestatus hebben van 0 tot 1. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling was 2,96 maanden in zowel de pemetrexed-arm als in de placebo-arm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van progressie van de ziekte. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd

van randomisatie na voltooiing van de eerstelijns (inductie) behandeling. Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten  $\geq 6$  kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren pemetrexed betekent.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placebo-arm (n=472, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazard ratio = 0,64, 95% BI: 0,51-0,81, p=0,0002). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. Gemeten vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine eerstelijnsinductie, was voor gerandomiseerde patiënten de mediane door de onderzoeker vastgestelde PFS 6,9 maanden voor de pemetrexed-arm en 5,6 maanden voor de placebo-arm (hazard ratio = 0,59; 95% BI = 0,47-0,74).

Na inductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI=0,64-0,96, p=0,0195). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse waren in de pemetrexed-arm 28,7% van de patiënten nog in leven of niet meer in de follow-up versus 21,7% in de placebo-arm. Het relatieve behandelingseffect van pemetrexed was intern consistent over de subgroepen (waaronder stadium van de ziekte, inductierespons, ECOG-scorestatus, rokersstatus, geslacht, histologie en leeftijd) en gelijk aan het effect zoals waargenomen in de niet aangepaste OS- en PFS- analyses. De overlevingscijfers na 1 jaar en na 2 jaar waren voor patiënten op pemetrexed respectievelijk 58% en 32%, vergeleken met 45% en 21% voor patiënten op placebo. Vanaf het begin van de eerstelijnsinductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine was de mediane OS 16,9 maanden in de pemetrexed-arm en 14,0 maanden in de placebo-arm (hazard ratio= 0,78, 95% BI= 0,64-0,96). Het percentage patiënten dat na de studie medicatie kreeg was 64,3% voor pemetrexed en 71,7% voor placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier plot van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS “overall survival”) van continuation maintenance met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)**



De pemetrexed onderhoudsveiligheidsprofielen van de twee studies JMEN en PARAMOUNT waren gelijk.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat pemetrexed bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de toegekende indicaties (zie rubriek 4.2 voor



informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed na toediening als enkelvoudig agens zijn onderzocht bij 426 kankerpatiënten met een verscheidenheid aan vaste tumoren in doses variërend van 0,2 tot 838 mg/m<sup>2</sup> en geïnfundeed gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* onderzoeken geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie. Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd. Pemetrexed wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij 70% tot 90% van de toegediende dosis onveranderd in de urine wordt aangetroffen binnen de eerste 24 uur na toediening. *In vitro* studies tonen aan dat pemetrexed actief uitgescheiden wordt door OAT3 (organische anion transporter 3). De totale systemische klaring van pemetrexed is 91,8 ml/min en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig (19,3%). De totale systemische blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van pemetrexed bij zwangere muizen resulteerde in verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetaal gewicht, onvolledige ossificatie van sommige skeletstructuren en gespleten gehemelte.

Toediening van pemetrexed bij mannelijke muizen resulteerde in reproductieve toxiciteit gekenmerkt door verminderde vruchtbaarheidscijfers en testikelatrofie. In een studie die werd uitgevoerd bij beagle honden zijn bij een intraveneuze bolus injectie gedurende 9 maanden bevindingen gedaan in de testikels van de honden (degeneratie/necrose van het zaad geleidend epitheel). Dit wijst erop dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

Pemetrexed was niet mutageen bij de *in vitro* chromosoomaberratie-test in ovariumcellen van de Chinese hamster of bij de Ames-test. Pemetrexed is clastogeen gebleken bij de *in vivo* micronucleus-test bij de muis.

Er is geen onderzoek gedaan naar het carcinogene potentieel van pemetrexed.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pemetrexed is fysisch onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder

Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

2 jaar

#### Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de infuusoplossing met pemetrexed zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15 tot 25°C. De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk gebruikt worden om de infuusoplossing klaar te maken. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de infuusoplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijd tijdens gebruik en de omgevingscondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker (niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15°C tot 25°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verduunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I glazen injectieflacon met chloorbutylrubberen stop en aluminium verzegeling met flip-off dop. De injectieflacon is afgedekt met krimpfolie.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Verpakking met 1 injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verduunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons CIAMBRA. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Reconstitueer 100-mg-injectieflacons met 4.2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, wat leidt tot een oplossing die 25 mg/ml pemetrexed bevat. Schud elke injectieflacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost. De verkregen oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot geel of groengeel (zonder dat dit de productkwaliteit negatief beïnvloedt). De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8. Verdere verduunning is noodzakelijk.
4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
5. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefinvoering.

6. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
7. Pemetrexed-oplossingen zijn alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Voorzorgen voor bereiding en toediening

Evenals bij andere potentieel toxische middelen tegen kanker, dient voorzichtigheid te worden betracht bij de verwerking en bereiding van pemetrexed-infuusoplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden. Als een pemetrexed-oplossing in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. Als pemetrexed-oplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. Pemetrexed is geen blaartrekkend middel. Er is geen specifiek antidotum tegen extravasatie van pemetrexed. Er zijn een paar gevallen gemeld van pemetrexed-extravasatie, die door de onderzoeker niet als ernstig werden beoordeeld. Extravasatie dient te worden behandeld volgens de standaardpraktijk ter plekke, zoals bij andere niet-blaartrekkende middelen.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg  
Luxemburg

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1055/1

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2015

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIAMBRA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat elke injectieflacon 25mg/ml pemetrexed.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot bijna wit gevriesdroogd poeder.

De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8.

De osmolaliteit van de gereconstitueerde oplossing bedraagt 230-270 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Maligne mesothelioom van de pleura:

CIAMBRA is in combinatie met cisplatine aangewezen voor de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura.

#### Niet-kleincellig longcarcinoom:

CIAMBRA in combinatie met cisplatine is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

CIAMBRA is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond (zie rubriek 5.1).

CIAMBRA is aangewezen als monotherapie voor de tweedelijns behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

CIAMBRA mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van chemotherapie tegen kanker.

#### Dosering

#### CIAMBRA in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis CIAMBRA bedraagt 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend als een

intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. De aanbevolen dosis cisplatine is 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende twee uur. Cisplatine wordt ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed, op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus toegediend. Patiënten moeten vóór en/of na toediening van cisplatine adequaat worden behandeld met anti-emetica en geschikte hydratatie krijgen (zie tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

#### CIAMBRA als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis CIAMBRA 500 mg/m<sup>2</sup>, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus.

#### Regime van voorafgaande medicatie

Om de incidentie en ernst van huidreacties te verminderen, dient een corticosteroid te worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroid dient equivalent te zijn aan 4 mg dexamethason tweemaal daags oraal toegediend (zie rubriek 4.4).

Om de toxiciteit te verminderen moeten patiënten die worden behandeld met pemetrexed tevens vitaminesupplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminerepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) innemen. Gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste vijf doses foliumzuur worden ingenomen en de inname ervan moet gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten tevens een intramusculaire injectie vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B<sub>12</sub>-injecties kunnen op dezelfde dag als pemetrexed worden toegediend.

#### Monitoring

Patiënten die pemetrexed krijgen toegediend, dienen vóór elke dosis te worden gecontroleerd met een complete bloedtelling, inclusief een differentiële witte bloedceltelling (WBT) en plaatjestelling. Voorafgaand aan elke toediening van chemotherapie moet de bloedsamenstelling worden onderzocht om de nier- en leverfunctie te beoordelen. Vóór het begin van elke chemotherapiecycle moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) dient  $\geq 1500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie dient  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> te zijn.

De creatinineklaring dient  $\geq 45$  ml/min te zijn.

Totaal bilirubine dient  $\leq 1,5$  keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase (AF), aspartaataminotransferase (ASAT of SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) dienen  $\leq 3$  keer de bovengrens van normaal te zijn. AF, AST en ALT  $\leq 5$  keer de bovengrens van normaal is aanvaardbaar als de lever bij de tumor betrokken is.

#### Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen aan het begin van een volgende cyclus dienen te zijn gebaseerd op de laagste hematologische waarden of de maximale niet-hematologische toxiciteit van de voorgaande behandelingscyclus. De behandeling kan worden uitgesteld om patiënten voldoende hersteltijd te geven. Na herstel dienen patiënten opnieuw te worden behandeld aan de hand van de richtlijnen uit tabel 1, 2 en 3, die gelden voor CIAMBRA als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

<b>Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Hematologische toxiciteit</b>	
Laagste ANC < 500 /mm <sup>3</sup> en laagste plaatjesconcentratie $\geq 50.000$ /mm <sup>3</sup>	75% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm <sup>3</sup> ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm <sup>3</sup> met bloeding <sup>a</sup> , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel CIAMBRA als cisplatine)

<sup>a</sup> Deze criteria voldoen aan de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definitie van  $\geq$  CTC klasse 2 bloeding.

Als zich bij patiënten niet-hematologische toxiciteiten  $\geq$  klasse 3 ontwikkelen (met uitzondering van neurotoxiciteit), dient toediening van CIAMBRA te worden stopgezet totdat de waarde minder is dan of gelijk is aan de waarde die de patiënt vóór de behandeling had. De behandeling dient te worden hervat volgens de richtlijnen in tabel 2.

<b>Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit <sup>a, b</sup></b>		
	<b>dosis CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Elke toxiciteit klasse 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van klasse) of diarree klasse 3 of 4.	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis klasse 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Met uitzondering van neurotoxiciteit

In het geval van neurotoxiciteit is de aanbevolen dosisaanpassing voor CIAMBRA en cisplatine aangegeven in tabel 3. Patiënten dienen met de behandeling te stoppen als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

<b>Tabel 3 – Dosisaanpassing voor CIAMBRA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit</b>		
CTC <sup>a</sup> -klasse	<b>dosis CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

De behandeling met CIAMBRA dient te worden stopgezet als een patiënt hematologische of niet-hematologische toxiciteit klasse 3 of 4 ondervindt na 2 dosisreducties of onmiddellijk als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Ouderen*

Bij klinische onderzoeken zijn geen aanwijzingen gevonden dat patiënten van 65 jaar of ouder een verhoogd risico lopen van bijwerkingen vergeleken met patiënten van jonger dan 65 jaar. Er zijn geen andere dosisreducties noodzakelijk dan de reducties die voor alle patiënten worden aanbevolen.

#### *Pediatrische patiënten*

Voor pediatrische patiënten is er geen relevante toepassing van CIAMBRA bij maligne mesotheliom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie (standaard Cockcroft en Gault-formule of glomerulaire filtratiesnelheid gemeten met Tc99m-DPTA-serumklaringsmethode)*

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij klinische onderzoeken hadden patiënten met een creatinineklaring van  $\geq$  45 ml/min geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 45 ml/min; derhalve

wordt het gebruik van pemetrexed niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er zijn geen relaties tussen ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) of totaal bilirubine en de farmacokinetiek van pemetrexed vastgesteld. Er is echter geen specifiek onderzoek gedaan naar patiënten met leverinsufficiëntie zoals bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal en/of aminotransferase > 3,0 keer de bovengrens van normaal (levermetastasen afwezig) of > 5,0 keer de bovengrens van normaal (levermetastasen aanwezig).

#### Wijze van toediening

CIAMBRA is voor intraveneus gebruik. CIAMBRA dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van iedere cyclus van 21 dagen.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van CIAMBRA, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van CIAMBRA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de ANC naar

$\geq 1500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie naar  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> is teruggekeerd.

Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Er werd minder toxiciteit en een reductie in hematologische en niet-hematologische toxiciteiten klasse 3 en 4, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie klasse 3 en 4 gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> plaatsvond. Derhalve moeten alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit te verminderen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die niet met een corticosteroïd waren voorbehandeld zijn huidreacties gemeld. Voorbehandeling met dexamethason (of equivalent) kan de incidentie en ernst van huidreacties verminderen (zie rubriek 4.2).

Er is een onvoldoende groot aantal patiënten onderzocht met een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min. Om deze reden wordt het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring van < 45 ml/min niet aangeraden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dienen af te zien van het gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), zoals ibuprofen, en acetylsalicylzuur (> 1,3 g per dag) gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die in aanmerking komen voor therapie met pemetrexed dient het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd onderbroken te worden gedurende ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige niervoorvallen, inclusief acuut nierfalen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten waarbij dit optrad, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van nier gebeurtenissen inclusief dehydratie of een vroeger bestaan van hypertensie of diabetes. Na het in de handel brengen van het middel werden bij gebruik van pemetrexed, alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen, ook nefrogene diabetes insipidus en tubulaire niernecrose gemeld. De meeste van deze gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling met pemetrexed. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op acute tubulaire necrose, een verminderde nierfunctie en tekenen en symptomen van nefrogene diabetes insipidus (bv. hypernatriëmie).

Het effect van vocht in de derde ruimte, zoals pleura-effusie of ascites, op pemetrexed is niet volledig gedefinieerd. Een fase 2 studie met pemetrexed bij 31 patiënten met solide tumoren en stabiel vocht in de derde ruimte vertoonde, vergeleken met patiënten zonder vochtophopingen in de derde ruimte, geen verschil in genormaliseerde plasmaconcentratie of klaring met betrekking tot pemetrexed dosering. Derhalve dient drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Vanwege de gastro-intestinale toxiciteit van pemetrexed wanneer het in combinatie met cisplatine gegeven wordt, is ernstige uitdroging waargenomen. Derhalve dienen patiënten een adequate behandeling met anti-emetica te krijgen en een toereikende hydratatie vóór en/of na de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken met pemetrexed zijn soms ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief myocardinfarct en cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld, in de meeste gevallen wanneer het gegeven werd in combinatie met een ander cytotoxisch middel. De meeste patiënten bij wie deze bijwerkingen werden waargenomen, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.8).

Verminderde afweer is veelvoorkomend bij kankerpatiënten. Als gevolg daarvan wordt het gebruik van levende, verzwakte vaccins niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna geen kind te verwekken. Aanbevolen wordt gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding. Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken gedurende de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Gevallen van bestralingspneumonitis zijn gemeld bij patiënten die voorafgaand, gedurende of na hun pemetrexedtherapie behandeld werden met bestraling. Bij deze patiënten in het bijzonder zou extra aandacht moeten worden besteed en extra voorzichtigheid in acht moeten worden genomen bij het gebruik van andere stralingsgevoelige middelen.

Gevallen van "radiation recall" zijn gemeld bij patiënten die weken of jaren eerder radiotherapie hebben gekregen.

Dit geneesmiddel bevat 54 mg natrium per injectieflacon, dit komt overeen met 2,7 % van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**



Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd renaal geëlimineerd via tubulaire secretie en in mindere mate door glomerulaire filtratie. Gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld aminoglycoside, lisdiuretica, platinaverbindingen, ciclosporine) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Deze combinatie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van stoffen die eveneens tubulair worden uitgescheiden (bijv. probenecide, penicilline) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min), kunnen hoge doses NSAID's (zoals  $> 1600$  mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses ( $\geq 1,3$ g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en, als gevolg daarvan, het voorkomen van bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht, wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur in hogere doses worden toegediend, gelijktijdig met pemetrexed aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses te worden vermeden gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4).

In afwezigheid van gegevens met betrekking tot mogelijke interactie met NSAID's die een langere halfwaardetijd hebben, zoals piroxicam of rofecoxib, dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie te worden onderbroken gedurende ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdige toediening van NSAID's noodzakelijk is, dienen patiënten nauwkeurig gemonitord te worden op toxiciteit, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit.

Pemetrexed wordt in beperkte mate door de lever gemetaboliseerd. Resultaten van *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen gaven aan dat geen klinisch significante remming door pemetrexed te verwachten is van de metabolische klaring van geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 en CYP1A2.

#### Interacties die algemeen voorkomen bij alle cytotoxica

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij patiënten met kanker wordt vaak gebruikgemaakt van behandeling met anticoagulantia. De hoge intra-individuele variabiliteit van de stollingsstatus tijdens ziekte en de mogelijkheid van interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker maken een frequentere controle van International Normalised Ratio (INR) noodzakelijk, als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik: Vaccinatie tegen gele koorts: risico van dodelijke, gegeneraliseerde vaccinatiesziekte (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: Levende, verzwakte vaccins (met uitzondering van gele koorts, waar gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd is): risico van systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Het risico is verhoogd bij personen die vanwege hun onderliggende aandoening al een onderdrukte afweer hebben. Gebruik een inactief vaccin indien dit bestaat (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooiën van de behandeling. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken gedurende de behandeling

en tot 3 maanden daarna.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, evenals van andere antimetaboliëten, wordt vermoed dat het ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit experimenteel onderzoek met dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pemetrexed dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, na zorgvuldige afweging van de noodzaak voor de moeder en het risico voor de foetus (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of pemetrexed in de moedermelk wordt uitgescheiden en bijwerkingen op de met moedermelk gevoede zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met pemetrexed (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Pemetrexed heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid kan optreden na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen met betrekking tot pemetrexed, toegepast als monotherapie of in combinatie, zijn beenmergsuppressie, tot uiting komend als anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie en maagdarmselstoxiciteit, tot uiting komend als anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis. Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

### Tabel van bijwerkingen

Tabel 4 somt de bijwerkingen op die ongeacht causaliteit in verband worden gebracht met pemetrexed, gebruikt als een monotherapiebehandeling of in combinatie met cisplatine in de registratiestudies (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN en PARAMOUNT) en uit de postmarketingperiode

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklassen. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB pemetrexed en cisplatine versus GEMZAR en cisplatine), JMCH (pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine), JMEN en PARAMOUNT (pemetrexed plus beste ondersteunende zorg versus placebo plus beste ondersteunende zorg) en uit de postmarketingperiode.**

<b>Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie <sup>a</sup> Faryngitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo- hypodermis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Hemoglobine verlaagd	Febriële neutropenie, Plaatjestelling verlaagd	Pancytopenie	Auto-immuun- hemolytische anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Cerebrovasculair accident Ischemische beroerte Intracraniale bloeding			
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Traanproductie verhoogd Keratoconjunctivitis sicca Ooglidedeem Oogoppervlak-aandoening				
Hartaandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventriculaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere ischemie <sup>c</sup>			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis <sup>bd</sup>			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarmbloeding Darmperforatie Oesofagitis			

			Colitis <sup>e</sup>			
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogd alanine-transferase Verhoogd aspartaat-transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag Huid-afschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens-johnsonsyndroom <sup>b</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>b</sup> Pemfigus Bulleuze dermatitis Erythemateus oedeem <sup>f</sup> Pseudo-cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verlaagde creatinineklaring, Verhoogd bloedcreatinine <sup>e</sup>	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvliesontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma-glutamyl-transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Bestralingsoesofagitis, Bestralingspneumonitis	Recallfenomeen		

<sup>a</sup> met en zonder neutropenie

<sup>b</sup> in sommige gevallen fataal

<sup>c</sup> soms leidend tot necrose van extremiteiten

<sup>d</sup> met respiratoire insufficiëntie

<sup>e</sup> alleen waargenomen in combinatie met cisplatine

<sup>f</sup> voornamelijk in de onderste ledematen

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V\*.

## 4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, dienen patiënten te worden gecontroleerd met bloedtellingen en dienen zij zo nodig ondersteunende behandeling te ontvangen. Bij de behandeling van pemetrexed-overdosering dient het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur te worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastisch middel, foliumzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

CIAMBRA (pemetrexed) is een ‘multi-targeted’ antifolaat tegen kanker dat zijn werking uitoefent door cruciale folaat-afhankelijke metabole processen die essentieel zijn voor de celdeling, te verstoren.

*In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een multitargeted antifolaat door remming van thymidylaatsynthase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR) en glycinamide-ribonucleotide-formyltransferase (GARFT), die folaat-afhankelijke sleutelenzymen zijn voor de *de novo* biosynthese van thymidine en purinenucleotiden. Pemetrexed wordt in de cellen gebracht door zowel de gereduceerde ‘folate carrier’ als folaatbindende eiwittransportsystemen in het membraan. Eenmaal in de cel wordt pemetrexed snel en efficiënt omgezet in polyglutamaatvormen door het enzym folylpolyglutamaat-synthetase. De polyglutamaatvormen worden bewaard in cellen en zijn nog sterkere remmers van TS en GARFT. Polyglutamatie is een tijd- en concentratieafhankelijk proces dat plaatsvindt in tumorcellen en, in mindere mate, in normale weefsels. Gepolyglutameerde metaboliëten hebben een langere intracellulaire halfwaardetijd, wat resulteert in een verlengde werking van de werkzame stof in maligne cellen.

### Klinische werkzaamheid

#### Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase-3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura, heeft aangetoond dat patiënten behandeld met pemetrexed en cisplatine een klinisch betekenisvol mediaan overlevingsvoordeel van 2,8 maanden hebben ten opzichte van patiënten die alleen cisplatine ontvangen.

Tijdens het onderzoek werden laaggedoseerd foliumzuur en vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen aan de behandeling van de patiënten toegevoegd om de toxiciteit te verminderen. De primaire analyse van dit onderzoek werd uitgevoerd met de populatie van alle patiënten die willekeurig waren ingedeeld in een behandelingsgroep en die de geneesmiddelen ontvingen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met patiënten die foliumzuur- en vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

### **Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij maligne mesothelioom van de pleura**

werkzaamheidsparameter	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
	pemetrexed/ cisplatine (n = 226)	cisplatine (n = 222)	pemetrexed/ cisplatine (n = 168)	cisplatine (n = 163)
mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,020		0,051	
mediane tijd tot tumorprogressie (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,001		0,008	
tijd tot behandelingsfalen (maanden) (95%-BI)	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-waarde*	0,001		0,001	
totale responspercentage** (95%-BI)	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 exacte p-waarde*	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

\* p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

\*\* In de CIAMBRA/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (n = 225) en volledig gesupplementeerd (n = 167)

Met de Lung Cancer Symptom Scale werd in de pemetrexed/cisplatinegroep (212 patiënten) versus alleen de cisplatinegroep (218 patiënten) een statistisch significante verbetering aangetoond van de klinisch relevante symptomen (pijn en dyspneu) die verband houden met maligne mesothelioom van de pleura. Er werden tevens statistisch significante verschillen in longfunctietests waargenomen. De scheiding tussen de behandelingsgroepen werd bereikt door verbetering in longfunctie in de pemetrexed/cisplatinegroep en verslechtering van de longfunctie in de loop van de tijd in de controlegroep.

De gegevens over patiënten met maligne mesothelioom van de pleura die alleen met pemetrexed werden behandeld, zijn beperkt. Pemetrexed werd in een dosis van 500 mg/m<sup>2</sup> als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

#### NSCLC, tweedelijnsbehandeling:

Een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label-fase-3-onderzoek naar pemetrexed versus docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na voorafgaande chemotherapie wees op een mediane overlevingsduur van 8,3 maanden voor patiënten behandeld met pemetrexed (intent to treat populatie (ITT) n = 283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n = 288). Eerdere chemotherapie omvatte geen pemetrexed. Een analyse van de impact van NSCLC histologie op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC niet-plaveisel histologie (n=399; 9,3 versus 8,0 maanden, aangepast HR=0,78; 95% BI=0,61-1,00; p=0,047) en viel gunstig uit voor docetaxel bij plaveiselcelcarcinoom histologie (n=172; 6,2 versus 7,4 maanden, aangepast HR = 1,56; 95% BI =1,08-2,26; p =0,018). Er werden geen klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed gezien tussen de histologische subgroepen.

Beperkte klinische data uit een aparte gerandomiseerde, Fase 3, gecontroleerde studie, suggereren dat de werkzaamheid (totale overleving, progressievrije overleving) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n=41) en patiënten die geen eerdere docetaxelbehandeling kregen (n=540).

#### **Werkzaamheid van pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie**

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>overlevingsduur (maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (m)	8,3	7,9
▪ 95%-BI voor mediaan	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95%-BI voor HR	(0,82 – 1,20)	
▪ non-inferiority p-waarde (HR)	0,226	
<b>progressievrije overleving (maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
<b>respons (n: gekwalificeerd voor respons)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ responspercentage (%) (95%-BI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ stabiele ziekte (%)	45,8	46,4

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; n = totale populatiegrootte.

#### NSCLC, eerstelijnsbehandeling:

Een multicenter, gerandomiseerde, open-label, Fase 3 studie met pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine in chemotherapie-naïeve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB of IV) NSCLC liet zien dat pemetrexed plus cisplatine (ITT populatie n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT n=863) in totale overleving (aangepast hazard ratio 0,94; 95% BI 0,84-1,05). Alle in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een ECOG score status 0 of 1.

De analyse van het primaire effect was gebaseerd op de ITT-populatie. Analyses van gevoeligheid van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten werden ook uitgevoerd op de Protocol Qualified (PQ) populatie. Analyses van werkzaamheid op de PQ-populatie komen overeen met de analyses voor de ITT-populatie en ondersteunen dat AC niet inferieur is aan GC.

Progressievrije overleving (PFS) en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediaan PFS was 4,8 maanden voor pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazard ratio 1,04; 95% BI 0,94-1,15), en totaal responspercentage was 30,6% (95% BI 27,3- 33,9) voor pemetrexed plus cisplatine versus 28,2% (95% BI 25,0-31,4) voor gemcitabine plus cisplatine.

PFS data werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijk review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

De analyse van de impact van NSCLC histologie op de totale overleving wees op klinisch relevante verschillen in overleving afhankelijk van de histologie; zie onderstaande tabel.

#### **Werkzaamheid van pemetrexed +cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen.**

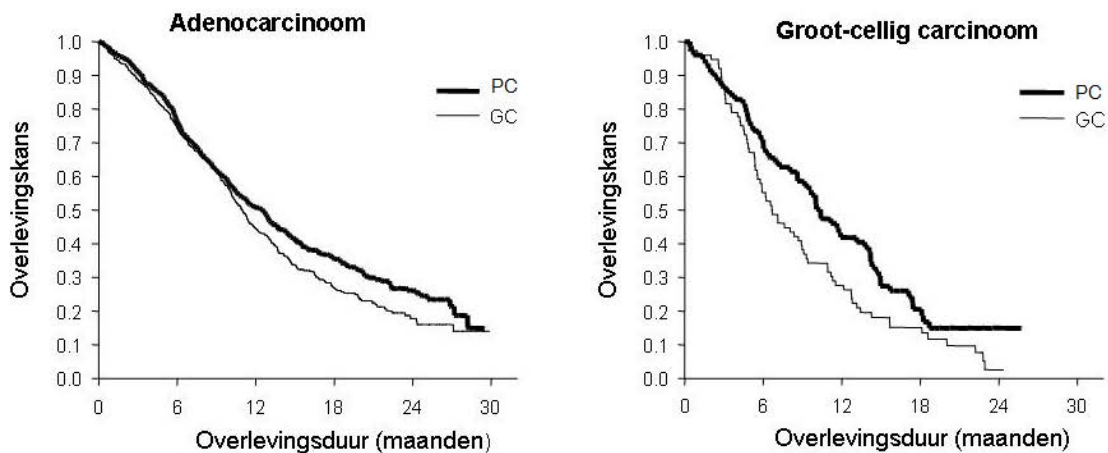
ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden (95% BI)				Aangepast hazard ratio (HR) (95% BI)	Superioriteit p-value
	pemetrexed + cisplatine		gemcitabine + cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n =863	<sup>A</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoom (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
Groot-cellig	10,4	n =76	6,7	n =77	0,67	0,027

(N=153)	(8,6 – 14,1)		(5,5 – 9,0)		(0,48–0,96)	
Overig (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	n =106	9,2 (8,1 – 1,6)	n =146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plaveiselcel (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	n =244	10,8 (9,5 – 12,1)	n =229	1,3 (1,00–1,51)	0,050

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = intent-to-treat; n = totale populatiegrootte.

<sup>a</sup> statistisch significant voor non-inferioriteit, met het gehele betrouwbaarheidsinterval voor HR ruim onder de 1,17645 non-inferioriteitsmarge ( $p < 0,001$ ).

### Kaplan Meier plots van totale overleving per histologie



Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed plus cisplatine binnen de histologische subgroepen.

Patiënten die met pemetrexed en cisplatine werden behandeld, hadden minder transfusies (16,4% versus 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfusies van rode bloedcellen (16,1% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ) en transfusies van plaatjes (1,8% versus 4,5%,  $p = 0,002$ ) nodig. Patiënten hadden bovendien minder toediening nodig van erythropoetine/ darbopoetine (10,4% versus 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%,  $p = 0,004$ ), en ijzerpreparaten (4,3% versus 7,0%,  $p = 0,021$ ).

### NSCLS, onderhoudsbehandeling:

#### *JMEN*

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3 studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC (Best Supportive Care, beste ondersteunende zorg) ( $n = 441$ ) met die van placebo plus BSC ( $n = 222$ ) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) (NSCLC) die geen progressie vertoonde na 4 kuren eerstelijnsdoublettherapie met cisplatine of carboplatine in combinatie met gemcitabine, paclitaxel of docetaxel.

Eerstelijnsdoublettherapie met pemetrexed was daarin niet opgenomen. Alle in deze studie geïnculdeerde patiënten hadden een ECOG-scorestatus 0 of 1. Patiënten ontvingen onderhoudsbehandeling totdat progressie van de ziekte optrad. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de randomisatietijd na voltooiing van de eerstelijns(inductie)therapie. Patiënten ontvingen gemiddeld 5 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 3,5 placebokuren. Een totaal van 213 patiënten (48,3%) voltooidde  $\geq 6$  en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooidde  $\geq 10$  behandelingskuren met pemetrexed.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placebo-arm ( $n = 581$ , onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 4,0 maanden en 2,0 maanden) (hazard ratio = 0,60, 95% BI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigden de bevindingen



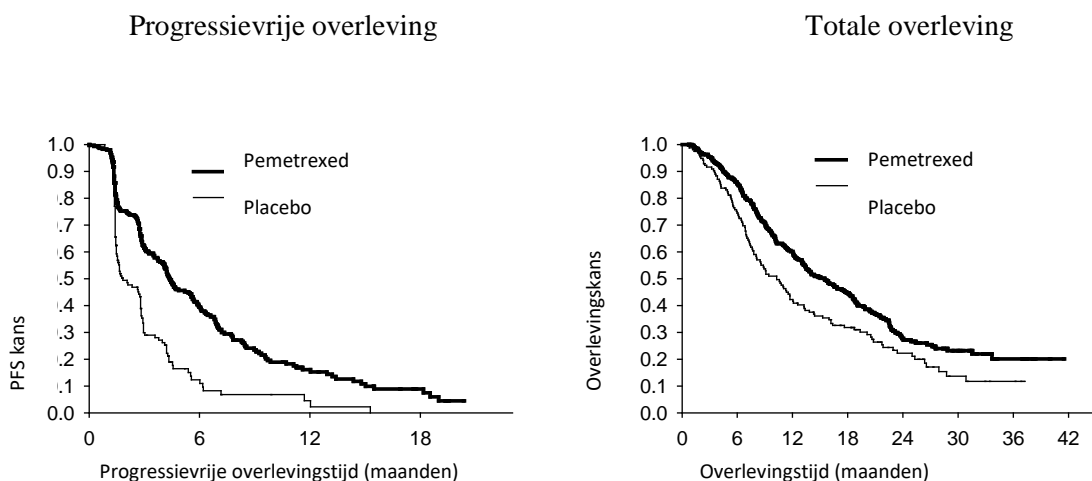
van de PFS- beoordeling van de onderzoeker. De mediane OS (“overall survival”, totale overleving) van de totale populatie (N=663) was 13,4 maanden in de pemetrexed-arm en 10,6 maanden in de placebo-arm, hazard ratio = 0,79 (95% BI: 0,65 tot 0,95; p=0,01192).

In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=430, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8 maanden in de placebo-arm, hazard ratio = 0,47, 95% BI: 0,37-0,60, p=0,00001). De mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=481) was 15,5 maanden in de pemetrexed-arm en 10,3 maanden in de placebo-arm (hazard ratio = 0,70, 95% BI: 0,56-0,88, p=0,002). Inclusief de inductiefase was de mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie 18,6 maanden in de pemetrexed-arm en 13,6 maanden in de placebo-arm (hazard ratio = 0,71, 95% BI: 0,56-0,88, p=0,002).

De PFS- en OS-resultaten bij patiënten met plaveiselcelhistologie duiden niet op voordeel van pemetrexed vergeleken met placebo.

Er zijn binnen de histologische subgroepen geen klinisch relevante verschillen waargenomen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van pemetrexed.

### **JMEN: Kaplan Meier plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving van pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie:**



### **PARAMOUNT**

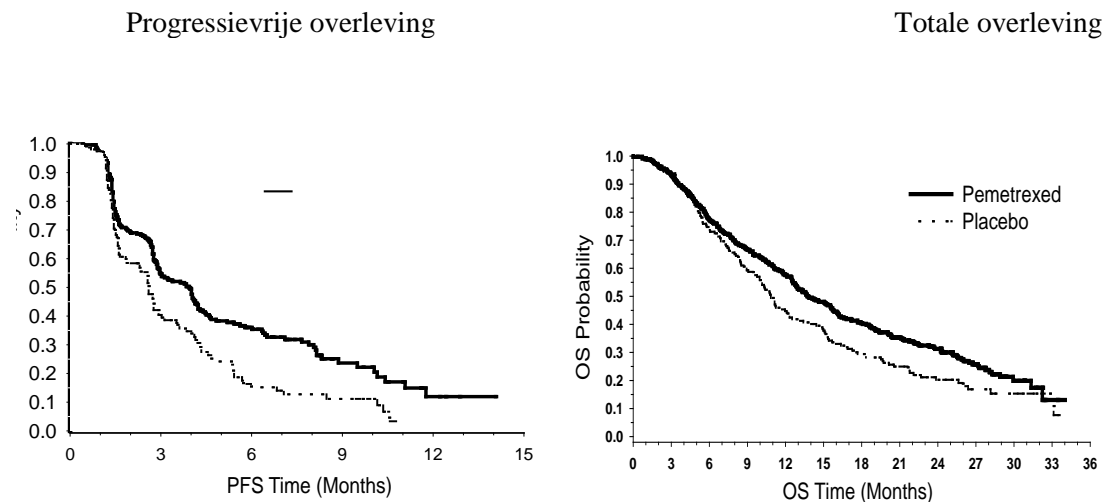
Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van continuation maintenance behandeling met pemetrexed plus BSC (n=359) met die van placebo plus BSC (n=180) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie die geen progressie vertoonden na 4 kuren eerstelijnscombinatietherapie van pemetrexed met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling, werden 539 patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed of placebo. Van de gerandomiseerde patiënten had 44,9% een complete/partiële respons op pemetrexed plus inductie met cisplatine en 51,9% had een respons van stabiele ziekte. Patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling moesten een ECOG performancestatus hebben van 0 tot 1. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling was 2,96 maanden in zowel de

pemetrexed-arm als in de placebo-arm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van progressie van de ziekte. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd van randomisatie na voltooiing van de eerstelijns (inductie) behandeling. Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten  $\geq 6$  kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren pemetrexed betekent.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placebo-arm (n=472, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazard ratio = 0,64, 95% BI: 0,51-0,81, p=0,0002). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. Gemeten vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine eerstelijnsinductie, was voor gerandomiseerde patiënten de mediane door de onderzoeker vastgestelde PFS 6,9 maanden voor de pemetrexed-arm en 5,6 maanden voor de placebo-arm (hazard ratio = 0,59; 95% BI = 0,47-0,74).

Na inductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI=0,64-0,96, p=0,0195). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse waren in de pemetrexed-arm 28,7% van de patiënten nog in leven of niet meer in de follow-up versus 21,7% in de placebo-arm. Het relatieve behandelingseffect van pemetrexed was intern consistent over de subgroepen, waaronder stadium van de ziekte, inductierespons, ECOG-scorestatus, rokersstatus, geslacht, histologie en leeftijd) en gelijk aan het effect zoals waargenomen in de niet aangepaste OS- en PFS-analyses. De overlevingscijfers na 1 jaar en na 2 jaar waren voor patiënten op pemetrexed respectievelijk 58% en 32%, vergeleken met 45% en 21% voor patiënten op placebo. Vanaf het begin van de eerstelijns inductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine was de mediane OS 16,9 maanden in de pemetrexed-arm en 14,0 maanden in de placebo-arm (hazard ratio= 0,78, 95% BI= 0,64-0,96). Het percentage patiënten dat na de studie medicatie kreeg was 64,3% voor pemetrexed en 71,7% voor placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan Meier plot van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS “overall survival”) van continuation maintenance met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)**



De pemetrexed onderhoudsveiligheidsprofielen van de twee studies JMEN en PARAMOUNT waren gelijk.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat pemetrexed bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de toegekende indicaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed na toediening als enkelvoudig agens zijn onderzocht bij 426 kankerpatiënten met een verscheidenheid aan vaste tumoren in doses variërend van 0,2 tot 838 mg/m<sup>2</sup> en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* onderzoeken geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie. Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd. Pemetrexed wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij 70% tot 90% van de toegediende dosis onveranderd in de urine wordt aangetroffen binnen de eerste 24 uur na toediening. *In vitro* studies tonen aan dat pemetrexed actief uitgescheiden wordt door OAT3 (organische anion transporter 3). De totale systemische klaring van pemetrexed is 91,8 ml/min en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig (19,3%). De totale systemische blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B<sub>12</sub>-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van pemetrexed bij zwangere muizen resulteerde in verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetaal gewicht, onvolledige ossificatie van sommige skeletstructuren en gespleten gehemelte.

Toediening van pemetrexed bij mannelijke muizen resulteerde in reproductieve toxiciteit gekenmerkt door verminderde vruchtbaarheidscijfers en testikelatrofie. In een studie die werd uitgevoerd bij beagle honden zijn bij een intraveneuze bolus injectie gedurende 9 maanden bevindingen gedaan in de testikels van de honden (degeneratie/necrose van het zaad geleidend epitheel). Dit wijst erop dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

Pemetrexed was niet mutageen bij de *in vitro* chromosoomaberratie-test in ovariumcellen van de Chinese hamster of bij de Ames-test. Pemetrexed is clastogeen gebleken bij de *in vivo* micronucleus-test bij de muis.

Er is geen onderzoek gedaan naar het carcinogene potentieel van pemetrexed.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Pemetrexed is fysisch onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon  
3 jaar

#### Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik de infuusoplossing met pemetrexed zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15 tot 25°C. De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk gebruikt worden om de infuusoplossing klaar te maken. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de infuusoplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijd tijdens gebruik en de omgevingscondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker (niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15°C tot 25°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunding, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met chlorobutyl rubberen stop en aluminium verzegeling met flip-off dop. De injectieflacon is afgedekt met een krimpfolie. Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg pemetrexed (pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Verpakking met 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons CIAMBRA. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Reconstitueer 500-mg-injectieflacons met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, wat leidt tot een oplossing die 25 mg/ml pemetrexed bevat. Schud elke injectieflacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost. De verkregen oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot geel of groengeel (zonder dat dit de productkwaliteit negatief beïnvloedt). De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8. **Verdere verdunning is noodzakelijk.**
4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
5. Pemetrexed-infusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefinvoering.
6. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
7. Pemetrexed-oplossingen zijn alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Voorzorgen voor bereiding en toediening

Evenals bij andere potentieel toxische middelen tegen kanker, dient voorzichtigheid te worden betracht bij de verwerking en bereiding van pemetrexed-infusoplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden. Als een pemetrexed-oplossing in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. Als pemetrexed-oplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. Pemetrexed is geen blaartrekkend middel. Er is geen specifiek antidotum tegen extravasatie van pemetrexed. Er zijn een paar gevallen gemeld van pemetrexed-extravasatie, die door de onderzoeker niet als ernstig werden beoordeeld. Extravasatie dient te worden behandeld volgens de standaardpraktijk ter plekke, zoals bij andere niet-blaartrekkende middelen.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1055/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLEGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2015  
Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN DOOSJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CIAMBRA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
pemetrexed

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Mannitol (E 421), zoutzuur, natriumhydroxide (zie bijsluiter voor verdere informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning. Uitsluitend voor éénmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1055/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ciambra 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

CIAMBRA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
pemetrexed  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN DOOSJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CIAMBRA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
pemetrexed

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Mannitol (E 421), zoutzuur, natriumhydroxide (zie bijsluiter voor verdere informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning. Uitsluitend voor éénmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1055/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CIAMBRA 500 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

CIAMBRA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
pemetrexed  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

500 mg

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**CIAMBRA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie**

**CIAMBRA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie**

pemetrexed

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is CIAMBRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is CIAMBRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

CIAMBRA is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van kanker.

CIAMBRA is een medicijn dat aan patiënten, die nog niet eerder chemotherapie hebben gehad wordt gegeven in combinatie met cisplatine, een ander medicijn tegen kanker, als behandeling voor kwaadaardig mesothelioom van het borstvlies.

CIAMBRA wordt ook in combinatie met cisplatine gegeven bij de eerste behandeling van patiënten met een gevorderd stadium van longkanker.

Als u longkanker in een vergevorderd stadium heeft, kan CIAMBRA aan u worden voorgeschreven wanneer uw ziekte gereageerd heeft op behandeling of wanneer de ziekte grotendeels onveranderd blijft na een eerste chemotherapie.

CIAMBRA is tevens een behandeling voor patiënten met gevorderd stadium van longkanker, bij wie de ziekte zich verder ontwikkeld heeft nadat een andere eerste chemotherapie is gebruikt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding gedurende behandeling met CIAMBRA stopzetten.
- U heeft onlangs een vaccin tegen gele koorts gekregen, of u staat op het punt deze te krijgen.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u nierproblemen hebt of hebt gehad, dient u met uw arts of ziekenhuisapotheker te praten, aangezien bij u dan mogelijk geen CIAMBRA mag worden toegediend. Vóór elke infusie zullen bloedmonsters bij u worden genomen om te beoordelen of uw nier- en leverfunctie voldoende zijn en om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft om CIAMBRA toegediend te krijgen. Afhankelijk van uw algemene toestand en als uw bloedceltellingen te laag zijn kan uw arts besluiten de dosis te wijzigen of uw behandeling uit te stellen. Als u tevens cisplatine krijgt toegediend, zal uw arts ervoor zorgen dat u goed gehydrateerd wordt en de juiste behandeling ontvangt vóór en na toediening van cisplatine om overgeven te voorkomen.

Als u bent bestraald of bestraald gaat worden, dient u dit aan uw arts te vertellen, omdat er een vroege of late reactie met CIAMBRA kan zijn.

Als u onlangs bent gevaccineerd dient u dit aan uw arts te vertellen omdat dit mogelijk negatieve effecten met CIAMBRA kan geven.

Vertel het uw arts als u een hartziekte heeft of heeft gehad.

Als u een vochtophoping rond uw longen heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u CIAMBRA krijgt toegediend.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

CIAMBRA mag niet gegeven worden aan kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat geen studies uitgevoerd zijn in deze groepen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Breng uw arts op de hoogte als u een geneesmiddel gebruikt tegen pijn of ontsteking (zwellings), zoals zogenoemde 'niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen' (NSAID's), inclusief geneesmiddelen die zijn gekocht zonder doktersrecept (zoals ibuprofen). Er zijn vele soorten NSAID's met verschillende werkingsduur. Op basis van de geplande datum van uw infusie met CIAMBRA en/of de status van uw nierfunctie, moet uw arts u adviseren over welke geneesmiddelen u kunt gebruiken en wanneer u deze kunt gebruiken. Vraag bij twijfel uw arts of apotheker of één van uw geneesmiddelen een NSAID is.

Gebruikt u naast CIAMBRA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of ziekenhuisapotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift voor nodig heeft.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden, **neem dan contact op met uw arts**. Het gebruik van CIAMBRA dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het potentiële risico van het gebruik van CIAMBRA tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruik maken van een effectieve anticonceptiemethode tijdens de behandeling met CIAMBRA en gedurende 6 maanden na de laatste dosering.

### **Borstvoeding**

Als u borstvoeding geeft, dient u dit aan uw arts te vertellen. Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met CIAMBRA.

### **Vruchtbaarheid**

Mannen wordt geadviseerd tijdens de behandeling geen kind te verwekken en gedurende 3 maanden na behandeling met CIAMBRA. Gedurende de behandeling en tot 3 maanden na behandeling moet dus een effectieve anticonceptiemethode worden toegepast. Vraag uw arts of apotheker om advies als u gedurende de behandeling of in de 3 maanden na behandeling een kind wil verwekken. CIAMBRA kan bij u de mogelijkheid om kinderen te krijgen beïnvloeden. Vraag uw arts om advies over spermaopslag voordat u met uw behandeling begint.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

CIAMBRA kan ervoor zorgen dat u zich vermoeid voelt. Wees voorzichtig met het besturen van een auto of het bedienen van machines.

### **CIAMBRA bevat natrium**

CIAMBRA 100 mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

CIAMBRA 500 mg bevat 54 mg natrium (hoofdcomponent van keukenzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 2,7 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

De dosis CIAMBRA is 500 mg voor iedere vierkante meter van het oppervlakte van uw lichaam. Uw lengte en gewicht worden gemeten om de oppervlakte van uw lichaam te berekenen. Uw arts zal deze lichaamsoppervlakte gebruiken om de juiste dosis voor u te berekenen. Afhankelijk van uw bloedcelltellingen en uw algemene toestand kan deze dosis worden aangepast of kan de behandeling worden uitgesteld. Een ziekenhuisapotheker, verpleegkundige of arts zal het CIAMBRA-poeder gemengd hebben met natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing voor injectie voordat dit aan u wordt toegediend.

U zult CIAMBRA altijd toegediend krijgen via infusie in één van uw aders. De infusie zal ongeveer 10 minuten duren.

De toediening van CIAMBRA in combinatie met cisplatine:

De arts of ziekenhuisapotheker zal op basis van uw lengte en gewicht de dosis bepalen die u nodig heeft. Cisplatine wordt ook toegediend via infusie in één van uw aders en wordt ongeveer 30 minuten na beëindiging van de infusie van CIAMBRA toegediend. De infusie van cisplatine zal ongeveer 2 uur duren.

Doorgaans krijgt u om de 3 weken een infuus.

Aanvullende medicatie:

Corticosteroiden: uw arts zal u steroïdtabletten voorschrijven (overeenkomend met 4 mg dexamethason tweemaal daags), die u zult moeten innemen op de dag vóór, op de dag van en de dag na behandeling met CIAMBRA. U krijgt dit geneesmiddel om de frequentie en ernst van huidreacties te verminderen die mogelijk gedurende uw behandeling tegen kanker bij u kunnen optreden.

Vitaminesupplementen: uw arts zal u foliumzuur (vitamine) of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) voorschrijven dat u eenmaal daags via de mond moet innemen, tijdens uw behandeling met CIAMBRA. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis CIAMBRA. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis CIAMBRA blijven gebruiken. U zult tevens een injectie met vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór toediening van CIAMBRA en daarna ongeveer om de 9 weken (dat overeenkomt met 3 kuren met CIAMBRA). U krijgt vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur om de mogelijke toxische effecten van de behandeling tegen kanker te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet in de volgende gevallen onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- Bij koorts of infectie: als uw temperatuur 38°C of hoger is, bij zweten of andere tekenen van infectie (omdat u mogelijk minder witte bloedcellen hebt dan normaal). De infectie (sepsis) kan ernstig zijn en overlijden tot gevolg hebben.
- Als u pijn op de borst krijgt of een snelle hartslag hebt.
- Als u pijn, roodheid, zwellingen of wondjes in uw mond hebt
- Bij een allergische reactie: als u huiduitslag /een branderig of tintelend gevoel krijgt, of koorts. In zeldzame gevallen kunnen huidreacties ernstig zijn en overlijden tot gevolg hebben.
- Neem contact op met uw arts als u ernstige huiduitslag, jeuk of blaren krijgt (Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse).
- Als u last krijgt van vermoeidheid, een gevoel van zwakte, makkelijk buiten adem raakt of als u er bleek uitziet (omdat u mogelijk minder hemoglobine hebt dan normaal).
- Als u last hebt van bloedend tandvlees, neusbloedingen of mondbloedingen of bloedingen die niet stoppen, roodachtige of rozeachtige urine, onverwachte bloeduitstoringen (omdat u mogelijk minder bloedplaatjes hebt dan normaal).
- Als u plotselinge ademnood, hevige pijn op de borst of hoest met bloederig slijm krijgt (dit kan een aanwijzing zijn voor een bloedprop in de bloedvaten van de longen).

Mogelijke bijwerkingen van CIAMBRA kunnen zijn:

*Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

Infectie

Faryngitis (keelpijn)

Laag aantal neutrofiele granulocyten (een type witte bloedcel)

Laag aantal witte bloedcellen

Lage hemoglobinespiegel

Pijn, roodheid, zwelling of zweren in de mond

Verminderde eetlust

Braken

Diarree

Misselijkheid

Huiduitslag

Huidschilfering

Abnormale bloedtesten die een verminderd functioneren van de nieren aantonen

Vermoeidheid

*Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

Bloedinfectie

Koorts met een laag aantal neutrofiele granulocyten (een type witte bloedcel)

Laag aantal bloedplaatjes

Allergische reactie

Verlies van lichaamsvloeistoffen

Smaakverandering

Schade aan de motorische zenuwen die voornamelijk in de armen en benen spierzwakte en spieratrofie (verzwakking) kan veroorzaken

Schade aan de sensorische zenuwen die gevoelsverlies, brandende pijn en een instabiele gang kan veroorzaken

Duizeligheid

Ontsteking of zwelling van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt)

Droge ogen

Waterige ogen

Droogheid van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt) en hoornvlies (het heldere vlies voor de iris en pupil)

Zwelling van de oogleden

Oogaandoening met droogheid, traanvorming, irritatie en/of pijn

Hartfalen (aandoening die het pompvermogen van uw hartspier beïnvloedt)

Onregelmatig hartritme

Problemen met de spijsvertering (indigestie)  
Verstopping (constipatie)  
Buikpijn  
Lever: toename van chemische stoffen in het bloed die door de lever worden gemaakt  
Toegenomen huidpigmentatie  
Jeuk op de huid  
Uitslag op het lichaam waarbij elke markering er als een schietschijf uitziet  
Haaruitval  
Netelroos  
Stoppen van de werking van de nier  
Verminderd functioneren van de nier  
Koorts  
Pijn  
Te veel vloeistof in het lichaamsweefsel, waardoor zwelling ontstaat  
Pijn op de borst  
Ontsteking en zweervorming aan de slijmvliezen die de binnenkant van het spijsverteringskanaal bedekken

*Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

Vermindering van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes  
Beroerte  
Type beroerte waarbij een slagader naar de hersenen is geblokkeerd  
Bloeding in de schedel  
Angina (pijn op de borst die wordt veroorzaakt door een verminderde bloedstroom naar het hart)  
Hartaanval  
Vernauwing of blokkade van de slagaders van het hart  
Verhoogd hartritme  
Gebrekkige verdeling van bloed naar de ledematen  
Blokkade in één van de longslagaders  
Ontsteking en vorming van littekenweefsel aan de binnenkant van de longen met ademhalingsproblemen  
Stromen van helderrood bloed uit het poepgat  
Bloeding van het maag-darmkanaal  
Gescheurde darm  
Ontsteking van de binnenkant van de slokdarm  
Ontsteking van de binnenkant van de dikke darm, die gepaard kan gaan met een bloeding van de darm of het poepgat (alleen waargenomen in combinatie met cisplatine)  
Ontsteking, het lichaam houdt te veel vocht vast (oedeem), rode huid en erosie van het slijmvliesoppervlak van de slokdarm die veroorzaakt wordt door bestralingstherapie  
Longontsteking die door bestralingstherapie veroorzaakt wordt

*Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)*

Vernietiging van rode bloedcellen  
Anafylactische shock (ernstige allergische reactie)  
Ontstekingsaandoening van de lever  
Roodheid van de huid  
Huiduitslag die tot ontwikkeling komt in een eerder bestraald gebied

*Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)*

Infecties van de huid en weke delen  
Stevens-Johnsonsyndroom (een soort ernstige reactie van de huid en slijmvliezen die levensbedreigend kan zijn)  
Toxische epidermale necrolyse (een soort ernstige huidreactie die levensbedreigend kan zijn)  
Auto-immuunaandoening die resulteert in huiduitslag en blaarvorming op de benen, armen en buik  
Ontsteking van de huid gekenmerkt door de aanwezigheid van bulten die met vloeistof gevuld zijn  
Kwetsbare huid, blaren en huidbeschadigingen en vorming van littekens op de huid  
Roodheid, pijn en zwelling op voornamelijk de onderste ledematen  
Ontsteking van de huid en vet onder de huid (pseudocellulitis)

Ontsteking van de huid (dermatitis)  
Huid die ontstoken raakt, jeukt en rood, gescheurd en ruw is  
Intens jeukende plekken

*Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*  
Vorm van diabetes, primair als gevolg van nierziekte  
Aandoening van de nieren waarbij tubulaire epitheelcellen die de nierbuisjes vormen, afsterven

Al deze symptomen en/of aandoeningen kunnen bij u optreden. U moet uw arts zo spoedig mogelijk op de hoogte brengen wanneer u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Praat met uw arts als u zich zorgen maakt over eventuele bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V\*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de label van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de infuusoplossing met pemetrexed zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15 tot 25°C. De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk gebruikt worden om de infuusoplossing klaar te maken. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de infuusoplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijd tijdens gebruik en de omgevingscondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker (niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 15°C tot 25°C).

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Eventueel ongebruikte oplossing moet worden weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie** **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: Eén injectieflacon met poeder bevat 100 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexednatrium hemipentahydraat).

CIAMBRA 500 mg: Eén injectieflacon met poeder bevat 500 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexednatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie bevat de oplossing 25 mg/ml pemetrexed. Verdere verdunning door een zorgverlener

is noodzakelijk vóór toediening.

- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (zie rubriek 2, “CIAMBRA bevat natrium”).

### **Hoe ziet CIAMBRA er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

CIAMBRA is een poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie in een injectieflacon. Het is een wit ofwel lichtgeel of groengeel gevriesdroogd poeder. Elke verpakking CIAMBRA bestaat uit één glazen injectieflacon met rubberen stop en aluminium verzegeling met een flip-off dop, die is afgedekt krimpfolie. Elke injectieflacon bevat 100 mg of 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat). Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg  
Luxemburg

### **Fabrikant**

Onotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**AT** A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0  
**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**BG** Берлин-Хемия/А. Менарини България ЕООД Тел.: +359 2 454 0950  
**CY** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333  
**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070  
**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110  
**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001  
**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00  
**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760  
**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361  
**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320  
**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744  
**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976  
**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801  
**LT** UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947  
**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210  
**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
**RO** Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32  
**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976



**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730  
**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160  
**UK (NI)** A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

**Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EEA-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering.

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons CIAMBRA. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. CIAMBRA 100 mg:  
Reconstitueer elk injectieflacon van 100 mg met 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveringsmiddel. Dit levert een oplossing op die 25 mg/ml pemetrexed bevat.

CIAMBRA 500 mg

Reconstitueer elk injectieflacon van 500 mg met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveringsmiddel. Dit levert een oplossing op die 25 mg/ml pemetrexed bevat.

Schud elke injectieflacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost. De verkregen oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot geel of groengeel (zonder dat dit de productkwaliteit negatief beïnvloedt). De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8. **Verdere verdunning is noodzakelijk.**

4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexedoplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
5. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefin-voering. Pemetrexed is onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie.
6. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag het niet worden toegediend.
7. Pemetrexedoplossingen zijn alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal dient te worden afgevoerd volgens de plaatselijke voorschriften.

**Voorzorgen voor bereiding en toediening:** Evenals bij andere potentieel toxische middelen tegen kanker, dient voorzichtigheid te worden betracht bij de verwerking en bereiding van pemetrexed-infuusoplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden. Als een pemetrexedoplossing in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. Als pemetrexedoplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. Pemetrexed is geen blaartrekkend middel. Er is geen specifiek antidotum tegen extravasatie van pemetrexed. Er zijn een paar gevallen gemeld van pemetrexedextravasatie, die door de onderzoeker niet als ernstig werden beoordeeld. Extravasatie dient te worden behandeld volgens de standaardpraktijk ter plekke, zoals bij andere niet-blaartrekkende middelen.