

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder of vaste stof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne mesothelioom van de pleura

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi bedraagt 500 mg/m^2 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^2 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 rubriek 6.2 en de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/m^2 , 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 corticosteroïd te worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd 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 B₁₂ (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B₁₂-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 bloedcel telling (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 $\geq 1500 \text{ cellen/mm}^3$ en de plaatjesconcentratie dient $\geq 100.000 \text{ cellen/mm}^3$ te zijn.

De creatinineklaring dient $\geq 45 \text{ ml/min}$ 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 ≤ 3 keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase, ASAT en ALAT ≤ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Fresenius Kabi (als enkelvoudig agens of in combinatie)	
Laagste ANC < 500 /mm ³ en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50.000 /mm ³	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ met bloeding ^a , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)

^a Deze criteria voldoen aan de definitie van bloeding ≥ CTC graad 2, volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Als zich bij patiënten niet-hematologische toxiciteiten ≥ graad 3 ontwikkelen (met uitzondering van neurotoxiciteit), dient toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Fresenius Kabi (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit ^{a, b}		
	Dosis Pemetrexed Fresenius Kabi (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
Elke toxiciteit graad 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van hazardratio) of diarree graad 3 of 4.	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis graad 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis

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

^b Met uitzondering van neurotoxiciteit

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

Tabel 3 – Dosisaanpassing voor Pemetrexed Fresenius Kabi (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit		
CTC ^a -graad	Dosis Pemetrexed Fresenius Kabi (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis

^{a*} National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pemetrexed Fresenius Kabi bij pediatrische patiënten voor de indicatie maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

(standaard cockcroft- 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 ≥ 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

Pemetrexed Fresenius Kabi is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en voor instructies over reconstitutie en verdunning van Pemetrexed Fresenius Kabi voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie naar ≥ 100.000 cellen/mm³ 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 graad 3 en 4 gemeld, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie graad 3 en 4 wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂ plaatsvond. Derhalve moeten

alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B₁₂ te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit (zie rubriek 4.2) te verminderen.

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-steroïdale 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige renale 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 renale 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 (bijvoorbeeld 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.

Als gevolg van 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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Gevalen 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 stralingssensibiliserende middelen.

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

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 pemetrexed met OAT3-remmers (organische aniontransporter 3) (bijv. probenecide, penicilline, protonpompremmers (PPI's)) resulteert in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 80 ml/min), kunnen hoge doses niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's, zoals > 1600 mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses ($\geq 1,3$ g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en, daardoor het vóórkomen van bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht, wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur worden toegediend, gelijktijdig met pemetrexed aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 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 gastrointestinale toxiciteit.

Pemetrexed wordt in beperkte mate door de lever gemetaboliseerd. Resultaten van onderzoeken *in vitro* 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 de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk, als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik:

Vaccinatie tegen gele koorts: risico van dodelijke, gegeneraliseerde vaccinatieziekte (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik:

Levende, verzwakte vaccins (met uitzondering van gele koorts, waarvoor 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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve contraceptiemethode 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 effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen 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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter gemeld dat pemetrexed vermoeidheid kan veroorzaken. Patiënten dienen dan ook te worden gewaarschuwd niet te rijden en geen machines te bedienen als deze bijwerking optreedt.

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: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $\leq 1/10.000$ en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed en cisplatine versus gemcitabine 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.

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeldzaam	Zeer zeldzaam	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypo- dermitis	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Auto-immune hemolytische anemie		
Immuun- systeem- aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylac- tische shock		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel- aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			
Oog- aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Kerato- conjunctivitis sicca Ooglidedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hart- aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct			

			Coronaire hartziekte Supraventriculaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere ischemie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarmbloeding Darmperforatie Oesofagitis Colitis			
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogd alanine-transferase Verhoogd aspartaat-transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Huidafschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens-johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema multiforme oedeem Pseudo-cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urinewegaandoeningen	Verlaagde creatinineklaring, Verhoogd bloedcreatinine	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedieningsproblemen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvliesontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma-glutamyl-transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Bestralingsoesofagitis, Bestralingspneumonitis	Recall-fenomeen		

- ^a met en zonder neutropenie
- ^b in sommige gevallen fataal
- ^c soms leidend tot necrose van extremiteiten
- ^d met respiratoire insufficiëntie
- ^e alleen waargenomen in combinatie met cisplatine
- ^f 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: antineoplastische producten, foliumzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Onderzoeken *in vitro* hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een multitargeted antifolaat door remming van thymidylaatsynthetase (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. Polyglutamerings is een tijds- 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 het geneesmiddel 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 foliumzuur en vitamine-B₁₂-supplementen in lage dosering 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 onderzoeksmedicatie ontvingen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met patiënten die foliumzuur- en vitamine-B₁₂-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Tabel 5. Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij maligne mesothelioom van de pleura

	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
werkzaamheidsparameter	Pemetrexed cisplatine (n = 226)	Cisplatine (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatine (n = 168)	Cisplatine (n = 163)
Mediane totale overleving (OS) (maanden)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Logrank p-waarde ^a	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)
Logrank p-waarde ^a	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)
Logrank p-waarde ^a	0,001		0,001	
Totale responspercentage ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

^a p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

^b 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/m² 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 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 (OS) was gunstig

voor pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC met niet-plaveiselcel 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, gecontroleerde fase 3 studie, suggereren dat de werkzaamheid (OS, progressievrije overleving (PFS) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n = 41) en patiënten die geen eerdere docetaxelbehandeling kregen (n = 540).

Tabel 6. Werkzaamheid van Pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie

	Pemetrexed	Docetaxel
overlevingsduur (maanden)	(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	
progressievrije overleving (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
respons (n: gekwalificeerd voor respons)	(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 = hazardratio; 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-naïve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB of IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat Pemetrexed plus cisplatine ('intent-to-treat' [ITT]-populatie n = 862) voldeed aan het primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) in OS (aangepast hazardratio 0,94; 95% BI 0,84-1,05). Alle in deze studie geïnccludeerde patiënten hadden een ECOG score 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 PC niet inferieur is aan GC.

PFS en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediane PFS was 4,8 maanden voor Pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazardratio 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 onafhankelijke review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

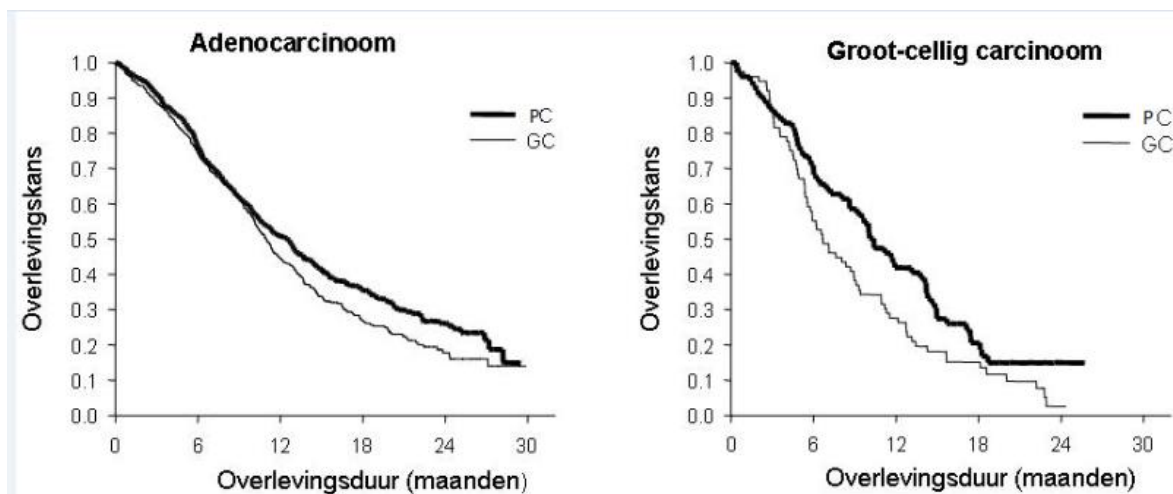
Tabel 7. Werkzaamheid van Pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns NSCLC – ITT-populatie en histologische subgroepen.

ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden				Aangepast hazardratio (HR) (95% BI)	Superiority p-waarde
	Pemetrexed + Cisplatine		Gemcitabine + Cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n=862	10,3 (9,6 – 10,9)	n =863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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 = intention-to-treat; n = totale populatiegrootte.

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

Kaplan Meier plots van totale overleving per histologie



Afkortingen: PC = pemetrexed + cisplatine; GC = gemcitabine + cisplatine

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 erythropoëetine/darbepoëetine (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%, $p = 0,021$).

NSCLC 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 geïnccludeerde 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%) voltooide ≥ 6 en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 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) (hazardratio = 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, hazardratio = 0,79 (95% BI: 0,65 tot 0,95; $p = 0,01192$).

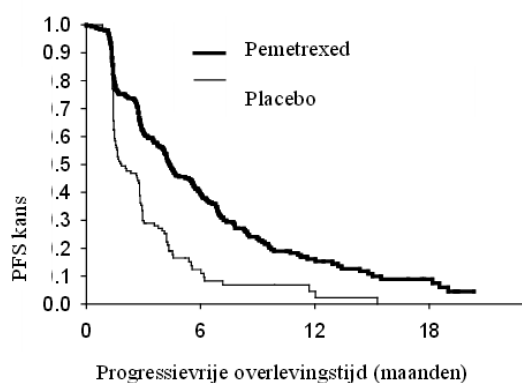
In overeenstemming met andere Pemetrexed -studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=430, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de Pemetrexed -arm en 1,8 maanden in de placebo-arm, hazardratio = 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 (hazardratio = 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 (hazardratio = 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.

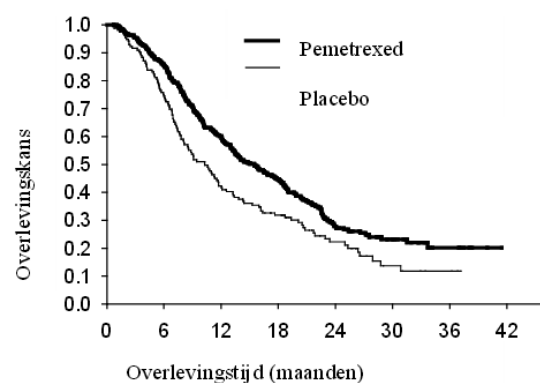
Er zijn binnen de histologische subgroepen geen klinisch relevante verschillen waargenomen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van Pemetrexed.

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

Progressievrije overleving



Totale overleving



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 + 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 + 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 ≥ 6 kuren onderhoudsbehandeling met Pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren Pemetrexed betekent.

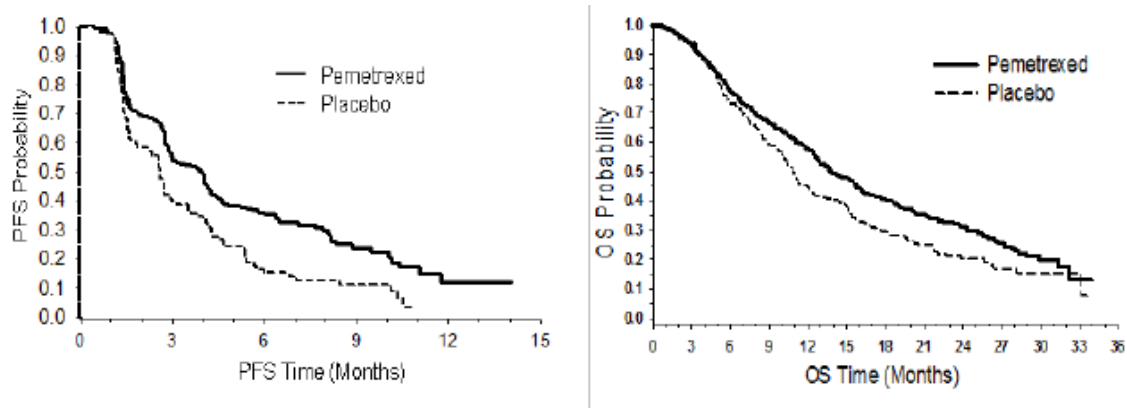
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de Pemetrexed -arm vergeleken met de placebo-arm (n = 472, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazardratio = 0,64, 95% BI: 0,51-0,81, p = 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 + 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 (hazardratio = 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, hazardratio = 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-status, 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 (hazardratio = 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) van continuation maintenance met Pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)

Progressievrije overleving

Totale overleving



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

Pediatrische populatie

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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/m² en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten.

Distributie

Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m². Onderzoeken *in vitro* geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

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 farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B₁₂-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

Lineariteit/non-lineariteit

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.

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 (E 421)
Zoutzuur (E 507) (pH-aanpassing)
Trometamol (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. In verband met het ontbreken van ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Pemetrexed Fresenius Kabi bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, want het zorgt voor de afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Intraveneuze lijnen moeten gespoeld worden na de toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

Wanneer ze volgens de instructies worden bereid, bevatten gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met Pemetrexed Fresenius Kabi geen antimicrobiële conserveringsmiddelen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen met pemetrexed is aangetoond gedurende 24 uur bij koelkasttemperatuur.

Voor infuusoplossingen met pemetrexed werd de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond, gedurende 21 dagen bij koelkasttemperatuur en 7 dagen bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel 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 en kan niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot

8°C, tenzij verdunning ervan in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities gebeurde.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I heldere, kleurloze glazen injectieflacon met 20 mm chloorbutyl stop en een groene aluminium flip-off sluiting met 100 mg pemetrexed.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Fresenius Kabi. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
- Reconstitueer 100-mg-injectieflacons met 4,2 ml glucose 5% oplossing voor infusie, 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.**
- Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met glucose 5% oplossing voor infusie, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
- Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefinvoering.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
- 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.

Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen vermijden. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 21 april 2021

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder of vaste stof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne mesotheliom van de pleura

Pemetrexed Fresenius Kabi is in combinatie met cisplatine aangewezen voor de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met inoperabel maligne mesotheliom van de pleura.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi bedraagt 500 mg/m² 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/m² 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 rubriek 6.2 van de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/m², 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 corticosteroïd te worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd 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 B₁₂ (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B₁₂-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 ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie dient ≥ 100.000 cellen/mm³ te zijn.

De creatinineklaring dient ≥ 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 ≤ 3 keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase, ASAT en ALAT ≤ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Fresenius Kabi (als enkelvoudig agens of in combinatie)	
Laagste ANC < 500 /mm ³ en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50.000 /mm ³	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ met bloeding ^a , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Fresenius Kabi als cisplatine)

^a Deze criteria voldoen aan de definitie van bloeding ≥ CTC graad 2, volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Als zich bij patiënten niet-hematologische toxiciteiten ≥ graad 3 ontwikkelen (met uitzondering van neurotoxiciteit), dient toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit ^{a, b}		
	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
Elke toxiciteit graad 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van graad) of diarree graad 3 of 4.	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis graad 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis

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

^b Met uitzondering van neurotoxiciteit

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

Tabel 3 – Dosisaanpassing voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit		
CTC ^a -graad	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis

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

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

In klinische onderzoeken zijn geen aanwijzingen gevonden dat patiënten van 65 jaar of ouder een verhoogd risico lopen van bijwerkingen vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar. Er zijn geen

andere dosisreducties noodzakelijk dan de reducties die voor alle patiënten worden aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pemetrexed Fresenius Kabi bij pediatrische patiënten voor de indicatie maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

(standaard cockcroft-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 ≥ 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

Pemetrexed Fresenius Kabi is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en voor instructies over reconstitutie en verdunding van Pemetrexed Fresenius Kabi voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie naar ≥ 100.000 cellen/mm³ 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 graad 3 en 4 gemeld, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie graad 3 en 4 wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂ plaatsvond. Derhalve moeten alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B₁₂ te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit (zie rubriek 4.2) te

verminderen.

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-steroïdale 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige renale 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 renale 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 (bijvoorbeeld 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.

Als gevolg van 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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken 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 stralingssensibiliserende middelen.

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

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 pemetrexed met OAT3-remmers (organische aniontransporter 3) (bijv. probenecide, penicilline, protonpompremmers (PPI's)) resulteert in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed..

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 80 ml/min), kunnen hoge doses niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's, zoals > 1600 mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses ($\geq 1,3$ g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en, daardoor het vóórkomen van bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht, wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur worden toegediend, gelijktijdig met pemetrexed aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 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 gastrointestinale toxiciteit.

Pemetrexed wordt in beperkte mate door de lever gemetaboliseerd. Resultaten van onderzoeken *in vitro* 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 de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk, als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

Vaccinatie tegen gele koorts: risico van dodelijke, gegeneraliseerde vaccinatieziekte (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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve contraceptiemethode 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 effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen 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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter gemeld dat pemetrexed vermoeidheid kan veroorzaken. Patiënten dienen dan ook te worden gewaarschuwd niet te rijden en geen machines te bedienen als deze bijwerking optreedt.

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: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $\leq 1/10.000$ en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed en cisplatine versus gemcitabine 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.

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeldzaam	Zeer zeldzaam	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypo- dermitis	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Auto-immune hemolytische anemie		
Immuun- systeem- aandoeningen		Overgevoe- ligheid		Anafylac- tische shock		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel- aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			
Oog- aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Kerato- conjunctivitis sicca Ooglidoedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hart- aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventri-			

			culaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere ischemie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarmbloeding Darm-perforatie Oesofagitis Colitis			
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 Toxische epidermale necrolyse Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema multiforme oedeem Pseudo-cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verlaagde creatinine-klaring, Verhoogd bloed-creatinine	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		

- ^a met en zonder neutropenie
- ^b in sommige gevallen fataal
- ^c soms leidend tot necrose van extremiteiten
- ^d met respiratoire insufficiëntie
- ^e alleen waargenomen in combinatie met cisplatine
- ^f 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: antineoplastische producten, foliumzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Onderzoeken *in vitro* hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een multitargeted antifolaat door remming van thymidylatsynthase (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. Polyglutamering 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 het geneesmiddel 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 foliumzuur en vitamine-B₁₂-supplementen in lage dosering 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 onderzoeksmedicatie ontvingen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met patiënten die foliumzuur- en vitamine-B₁₂-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Tabel 5. Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij maligne mesothelioom van de pleura

	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
werkzaamheidsparameter	Pemetrexed/ cisplatine (n = 226)	Cisplatine (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatine (n = 168)	Cisplatine (n = 163)
Mediane totale overleving (OS)(maanden)	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 ^a	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 ^a	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 ^a	0,001		0,001	
totale responspercentage ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

^ap-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

^bIn 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 longfunctietesten 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/m² als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

NSCLC, tweedelijsbehandeling

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 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 (OS) was gunstig

voor Pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC met niet-plaveiselcel 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, gecontroleerde studie fase 3 suggereren dat de werkzaamheid (OS, progressievrije overleving (PFS)) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n = 41) en patiënten die geen eerdere docetaxelbehandeling kregen (n = 540).

Tabel 6. Werkzaamheid van Pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie

	pemetrexed	docetaxel
overlevingsduur (maanden)	(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	
progressievrije overleving (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
respons (n: gekwalificeerd voor respons)	(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 = hazardratio; ITT = intention 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) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat Pemetrexed plus cisplatine ('intention to treat' [ITT] populatie n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) in OS (aangepast hazardratio 0,94; 95% BI 0,84-1,05). Alle in deze studie geïnccludeerde patiënten hadden een ECOG-score 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 PC niet inferieur is aan GC.

PFS en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediane PFS was 4,8 maanden voor Pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazardratio 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 onafhankelijke review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

Tabel 7. Werkzaamheid van Pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij

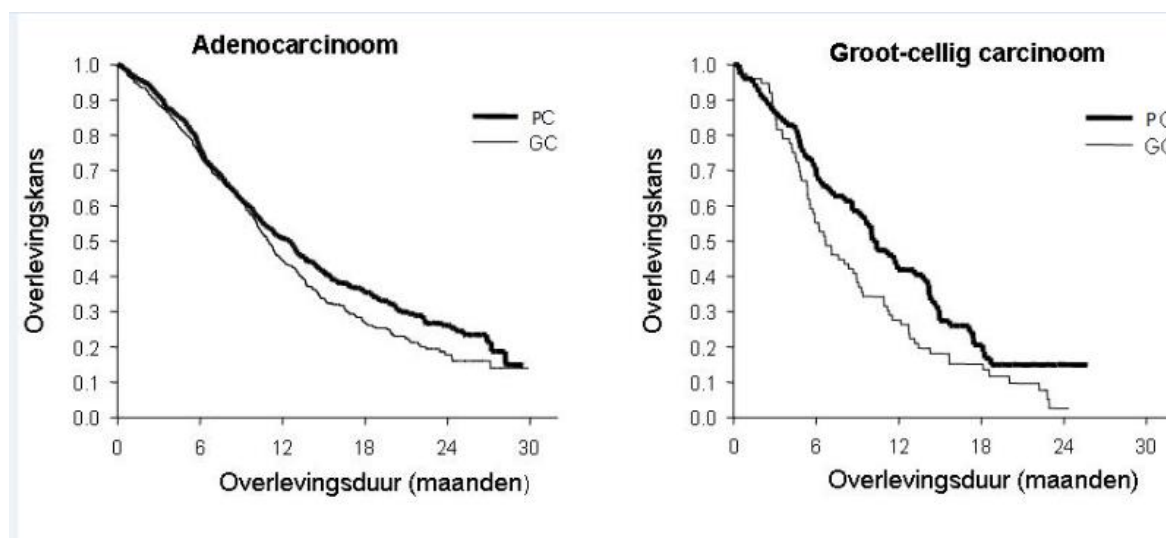
eerstelijns NSCLC – ITT-populatie en histologische subgroepen.

ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden				Aangepast hazardratio (HR) (95% BI)	Superiority p-waarde
	Pemetrexed + Cisplatine		Gemcitabine + Cisplatin e			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	n = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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 = 'intention to treat'; n = totale populatiegrootte.

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

Kaplan-Meier-plots van totale overleving per histologie



Afkortingen: PC = pemetrexed + cisplatine; GC = gemcitabine + cisplatine

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 erythropoëtine/darbepoëtine (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%, $p = 0,021$).

NSCLC, 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-score 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%) voltooide ≥ 6 en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 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) (hazardratio = 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, hazardratio = 0,79 (95% BI: 0,65 tot 0,95; $p = 0,01192$).

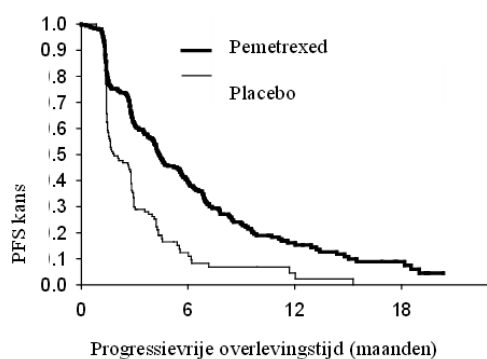
In overeenstemming met andere Pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n = 430, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de Pemetrexed -arm en 1,8 maanden in de placebo-arm, hazardratio = 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 (hazardratio = 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 (hazardratio = 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.

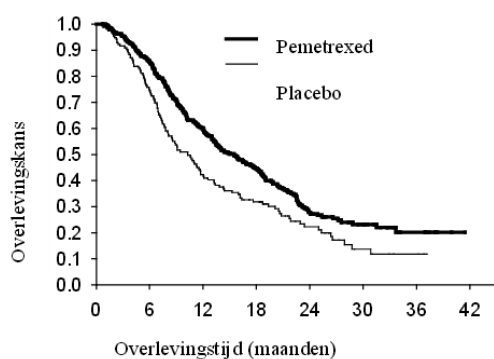
Er zijn binnen de histologische subgroepen geen klinisch relevante verschillen waargenomen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van Pemetrexed.

JMEN: Kaplan-Meier-plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) van Pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie:

Progressievrije overleving



Totale overleving



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 + 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 + 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 ≥ 6 kuren onderhoudsbehandeling met Pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren Pemetrexed betekent.

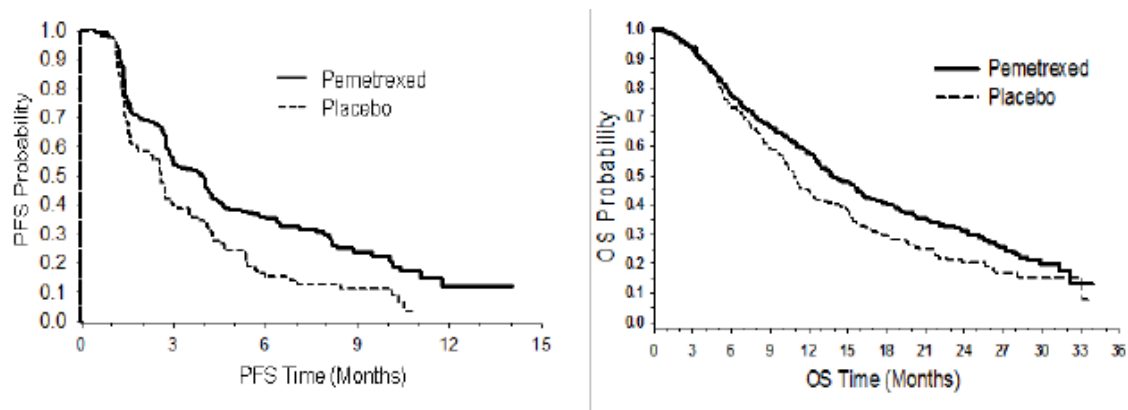
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de Pemetrexed -arm vergeleken met de placebo-arm (n = 472, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazardratio = 0,64, 95% BI: 0,51-0,81, p = 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 (hazardratio = 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, hazardratio = 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 (hazardratio = 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)

Progressievrije overleving

Totale overleving



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

Pediatrische populatie

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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/m² en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten.

Distributie

Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m². Onderzoeken *in vitro* geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

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 farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B₁₂-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

Lineariteit/non-lineariteit

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.

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 (E 421)

Zoutzuur (E 507) (pH-aanpassing)

Trometamol (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. In verband met het ontbreken van ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Pemetrexed Fresenius Kabi bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, want het zorgt voor de afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Intraveneuze lijnen moeten gespoeld worden na de toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

Wanneer ze volgens de instructies worden bereid, bevatten gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met Pemetrexed Fresenius Kabi geen antimicrobiële conserveringsmiddelen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen met pemetrexed is aangetoond gedurende 24 uur bij koelkasttemperatuur.

Voor infuusoplossingen met pemetrexed werd de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond, gedurende 21 dagen bij koelkasttemperatuur en 7 dagen bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel 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 en kan niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning ervan in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities gebeurde.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I heldere, kleurloze glazen injectieflacon met 20 mm chloorbutyl stop en een blauwe aluminium flip-off sluiting, met 500 mg pemetrexed.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Fresenius Kabi. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
- Reconstitueer 500-mg-injectieflacons met 20 ml glucose 5% oplossing voor infusie, 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.**
- Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met glucose 5% oplossing voor infusie, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
- Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefinvoering.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
- 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. Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen vermijden. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 21 april 2021

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat 1000 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Hulpstof met bekend effect

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 964 mg hydroxypropylbetadex.

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 4820 mg hydroxypropylbetadex.

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat 9640 mg hydroxypropylbetadex.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een kleurloze tot lichtgele of geelgroene oplossing.

De pH is tussen 6,8 en 7,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne mesothelioom van de pleura

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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

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

Dosering

Pemetrexed Fresenius Kabi in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi bedraagt 500 mg/m² 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/m² 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 rubriek 6.2 en de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/m², 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 corticosteroïd te worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd 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 B₁₂ (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B₁₂-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 wittebloedceltelling (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 ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie dient ≥ 100.000 cellen/mm³ te zijn.

De creatinineklaring dient ≥ 45 ml/min te zijn.

Totaalbilirubine dient $\geq 1,5$ keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase (AF), aspartaataminotransferase (ASAT of SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) dienen ≥ 3 keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase, ASAT en ALAT ≥ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

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

^a Deze criteria voldoen aan de definitie van bloeding ≥ CTC-graad 2, volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).

Als zich bij patiënten niet-hematologische toxiciteiten ≥ graad 3 ontwikkelen (met uitzondering van neurotoxiciteit), dient toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit ^{a, b}		
	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
Elke toxiciteit graad 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van graad) of diarree graad 3 of 4.	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis graad 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis

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

^b Met uitzondering van neurotoxiciteit

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

Tabel 3 – Dosisaanpassing voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit		
CTC ^a -graad	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis

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

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pemetrexed Fresenius Kabi bij pediatrische patiënten voor de indicatie maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

Patiënten met nierinsufficiëntie

(standaard cockcroft-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 ≥ 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 totaalbilirubine 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

Pemetrexed Fresenius Kabi is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en voor instructies over verdunning van Pemetrexed Fresenius Kabi voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie tegen 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 absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie naar ≥ 100.000 cellen/mm³ 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 graad 3 en 4 gemeld, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie graad 3 en 4, wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂ plaatsvond. Derhalve moeten alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B₁₂ te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit (zie rubriek 4.2) te verminderen.

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-steroïdale 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige renale voorvallen, 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 renale 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 (bijvoorbeeld 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 pemetrexeddosering. Derhalve dient drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Als gevolg van 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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken 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 stralingssensibiliserende middelen.

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

Bij patiënten met gemiddelde tot ernstige nierinsufficiëntie kan accumulatie van cyclodextrines voorkomen.

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. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van pemetrexed met OAT3-remmers (organische aniontransporter 3) (bijv. probenecide, penicilline, protonpompremmers (PPI's)) resulteert in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 80 ml/min), kunnen hoge doses niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, zoals > 1600 mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses ($\geq 1,3$ g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en daardoor het vóórkomen van bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht, wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur worden toegediend, gelijktijdig met pemetrexed aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 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 tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 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 onderzoeken *in vitro* 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 de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk, als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

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

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: Levende, verzwakte vaccins (met uitzondering van gele koorts, waarvoor 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 gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve contraceptiemethode 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 effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen 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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter gemeld dat pemetrexed vermoeidheid kan

veroorzaken. Patiënten dienen dan ook te worden gewaarschuwd niet te rijden en geen machines te bedienen als deze bijwerking optreedt.

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 maag-darmstelseltoxiciteit, 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, JMDB, 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: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $\leq 1/10.000$ en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed en cisplatine versus gemcitabine 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.

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeldzaam	Zeer zeldzaam	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypo- dermitis	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Auto-immune hemolytische anemie		
Immuun- systeem- aandoeningen		Overgevoe- ligheid		Anafylac- tische shock		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel- aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			

		neuropathie Duizeligheid				
Oog- aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Kerato- conjunctivitis sicca Ooglidoedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hart- aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventri- culaire aritmie			
Bloedvat- aandoeningen			Perifere ischemie ^c			
Ademhalings- stelsel-, borstkas en mediastinum- aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis ^{bd}			
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarm- bloeding Darm-perforatie Oesofagitis Colitis ^e			
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogd alanine- transferase Verhoogd aspartaat- transferase		Hepatitis		

Huid- en onderhuid- aandoeningen	Uitslag Huid- afschilfering	Hyper- pigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens- johnson syndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema-teus oedeem ^f Pseudo- cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urine- aandoeningen	Verlaagde creatinine- klaring, Verhoogd bloed-	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratie- snelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose

	creatinine ^e					
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		

^a met en zonder neutropenie

^b in sommige gevallen fataal

^c soms leidend tot necrose van extremiteiten

^d met respiratoire insufficiëntie

^e alleen waargenomen in combinatie met cisplatine

^f 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: antineoplastische producten, foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA04.

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.

Onderzoeken *in vitro* hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een multi-targeted antifolaat door remming van thymidylaatsynthetase (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. Polyglutamering is een tijds- 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 het geneesmiddel in maligne cellen.

Klinische werkzaamheid

Mesotheliom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesotheliom 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 foliumzuur- en vitamine-B₁₂-supplementen in lage dosering 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 onderzoeksmedicatie ontvingen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met patiënten die foliumzuur- en vitamine-B₁₂-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Tabel 5. Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij maligne mesotheliom van de pleura

	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
werkzaamheidsparameter	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)
logrank p-waarde ^a	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)
logrank p-waarde ^a	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)
logrank p-waarde ^a	0,001		0,001	
totale responspercentage ^b (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)
Fishers exacte p-waarde ^a	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

^a p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

^b 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 mesotheliom van de pleura. Er werden tevens statistisch significante verschillen in longfunctietesten 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/m² 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 ('intention to treat'-populatie: 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 (OS) was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC met niet-plaveiselcelhistologie (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 plaveiselcelcarcinoomhistologie (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, gecontroleerde fase 3-studie suggereren dat de werkzaamheid (OS, progressievrije overleving (PFS)) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n = 41) en patiënten die geen eerdere docetaxelbehandeling kregen (n = 540).

Tabel 6. Werkzaamheid van pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie

	pemetrexed	docetaxel
overlevingsduur (maanden)	(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	
progressievrije overleving (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
• mediaan	2,9	2,9
• HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)	(n = 283)	(n = 288)
• mediaan	2,3	2,1
• HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
respons (n: gekwalificeerd voor respons)	(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 = hazardratio; ITT = intention 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) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat pemetrexed plus cisplatine ('intention to treat' [ITT]-populatie: n = 862) voldeed aan het

primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT: n = 863) in OS (aangepast hazardratio 0,94; 95%-BI = 0,84-1,05). Alle in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een ECOG-score 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 PC (pemetrexed + cisplatine) niet inferieur is aan GC (gemcitabine + cisplatine).

PFS en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediane PFS was 4,8 maanden voor pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazardratio 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 onafhankelijke review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

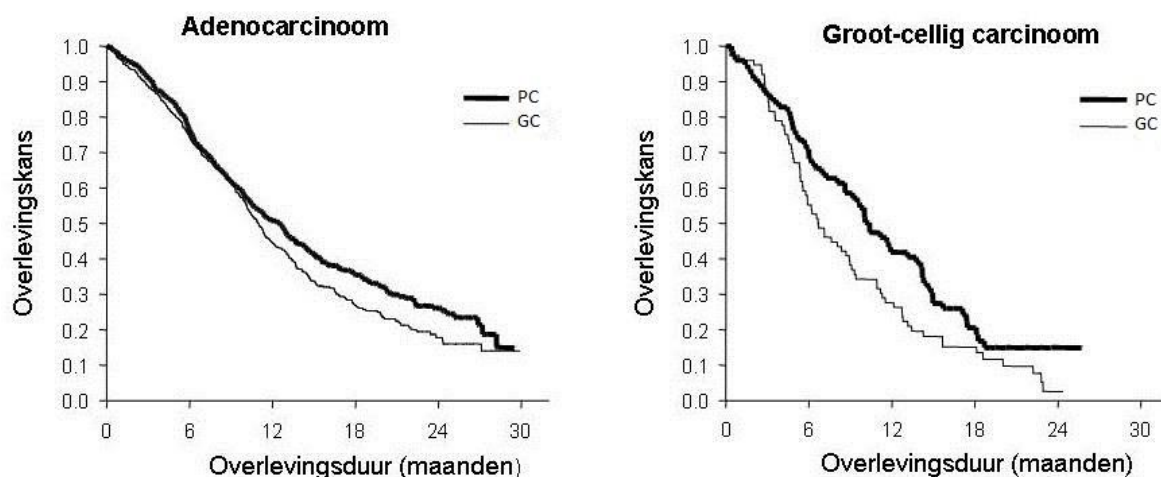
Tabel 7. Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns NSCLC – ITT-populatie en histologische subgroepen.

ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden (95%-BI)				Aangepast hazardratio (HR) (95%-BI)	Superiority p-waarde
	Pemetrexed + Cisplatine		Gemcitabine + Cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	n = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	n = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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
Grootcellig (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 = intention to treat; n = totale populatiegrootte.

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

Kaplan-Meier-plots van totale overleving per histologie



Afkortingen: PC = pemetrexed + cisplatine; GC = gemcitabine + cisplatine

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 erytropoëetine/darbepoëetine (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%, $p = 0,021$).

NSCLC, 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-score 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%) voltooide ≥ 6 en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 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) (hazardratio = 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, hazardratio = 0,79 (95%-BI: 0,65 tot 0,95; $p = 0,01192$).

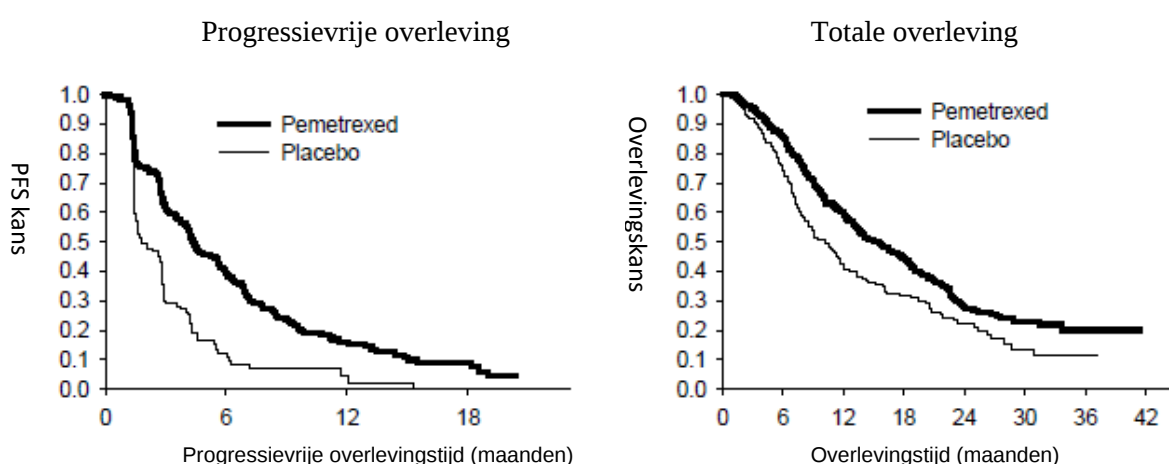
In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie ($n = 430$, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8 maanden in de placebo-arm, hazardratio = 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 (hazardratio = 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 (hazardratio = 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 (OS) 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+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+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 ≥ 6 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren pemetrexed betekent.

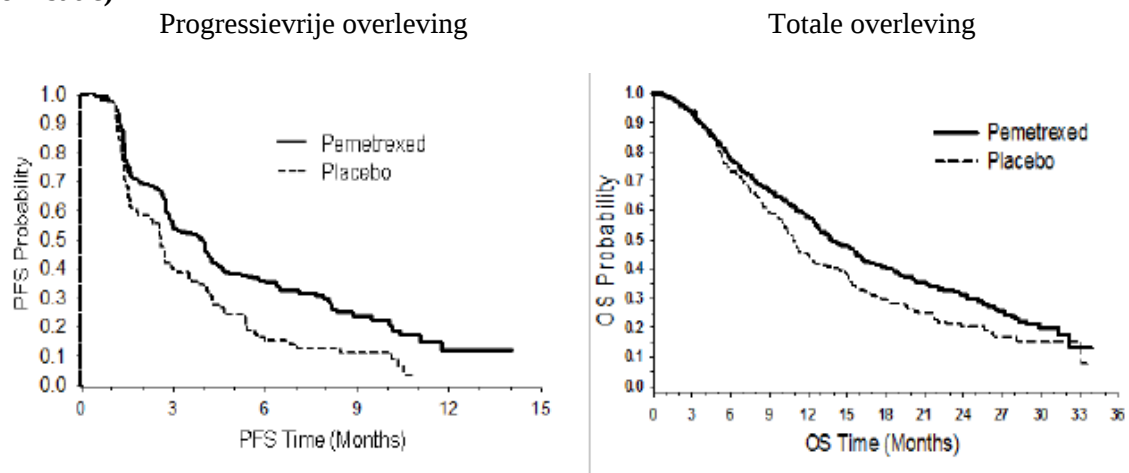
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placebo-arm ($n = 472$, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazardratio = 0,64, 95%-BI: 0,51-0,81, $p = 0,0002$). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van

de PFS-beoordeling van de onderzoeker. Gemeten vanaf de start van de behandeling met pemetrexed+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 (hazardratio = 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, hazardratio = 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-score, 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 (hazardratio = 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 onderhoudsveiligheidsprofielen voor pemetrexed van de twee studies JMEN en PARAMOUNT waren gelijk.

Pediatrische populatie

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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/m² en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten.

Distributie

Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m². Onderzoeken *in vitro* geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

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-vitrostudies tonen aan dat pemetrexed actief uitgescheiden wordt door OAT3 (organische aniontransporter 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 farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B₁₂-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

Lineariteit/non-lineariteit

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.

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 bolusinjectie gedurende 9 maanden bevindingen gedaan in de testikels van de honden (degeneratie/necrose van het zaadgeleidend epitheel). Dit wijst erop dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

Pemetrexed was niet mutageen bij de in-vitrochromosoomaberratietest in ovariumcellen van de Chinese hamster of bij de Ames-test. Pemetrexed is clastogeen gebleken bij de in-vivomicronucleus-test bij de muis.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Zoutzuur (E 507) (pH-aanpassing)

Trometamol (pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pemetrexed is fysisch onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie. In verband met het ontbreken van ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Pemetrexed Fresenius Kabi bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, want het zorgt voor de afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Intraveneuze lijnen moeten gespoeld worden na de toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Infuusoplossingen

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 21 dagen bij gekoelde temperaturen en 7 dagen bij 25°C. Wanneer ze volgens de instructies worden bereid, bevatten infuusoplossingen van Pemetrexed Fresenius Kabi geen antimicrobiële conserveringsmiddelen. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product 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), tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Doorzichtige, kleurloze injectieflacon van type I-glas, met rubberen stop van 20 mm en groene aluminium flip-off-sluiting, die 4 ml concentraat bevat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Doorzichtige, kleurloze injectieflacon van type I-glas, met rubberen stop van 20 mm en blauwe aluminium flip-off-sluiting, die 20 ml concentraat bevat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Doorzichtige, kleurloze injectieflacon van type I-glas, met rubberen stop van 20 mm en rode aluminium flip-off-sluiting, die 40 ml concentraat bevat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Het juiste volume aan Pemetrexed Fresenius Kabi moet worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 5% oplossing voor infusie, en dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
- Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefinevoering.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
- 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. Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen te vermijden. Als pemetrexed-oplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen vermijden. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 21 april 2021

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(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Duitsland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel 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. ETIKETTERING

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie
pemetrexed

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, zoutzuur, trometamol
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)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN 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 VOORZORGSMATREGELEN 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.
UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

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)

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie
pemetrexed
intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch
Eenmalig gebruik.

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie
pemetrexed

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, zoutzuur, trometamol
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)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.
UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

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)

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie
pemetrexed
intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch
Eenmalig gebruik.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.
pemetrexed

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide)

Een injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Een injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Een injectieflacon van 40 ml concentraat bevat 1000 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hydroxypropylbetadex, zoutzuur, trometamol en water voor injecties
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon
100 mg / 4 ml

1 injectieflacon
500 mg / 20 ml

1 injectieflacon
1000 mg / 40 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig 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

Mag enkel verdund worden in 0,9% NaCl of 5% glucose oplossing.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Duitsland

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

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml steriel concentraat

pemetrexed

IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg / 4 ml

500 mg / 20 ml

1000 mg / 40 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

Eenmalig gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

**Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie**

**Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor
intraveneuze infusie**

pemetrexed

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pemetrexed Fresenius Kabi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van kanker.

Pemetrexed Fresenius Kabi is een medicijn dat wordt gegeven aan patiënten die nog niet eerder chemotherapie hebben gehad in combinatie met cisplatine, een ander medicijn tegen kanker, als behandeling voor kwaadaardig pleuraal mesotheliom. Dit is een vorm van kanker waarbij de vliezen van de long zijn aangedaan.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi aan u worden voorgeschreven wanneer uw ziekte gereageerd heeft op behandeling of wanneer de ziekte grotendeels onveranderd blijft na een eerste chemotherapie.

Pemetrexed Fresenius Kabi is tevens een behandeling voor patiënten met gevorderd stadium van longkanker, bij wie de ziekte zich verder ontwikkeld heeft nadat eerste een andere 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 pemetrexed of één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding gedurende behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ziekenhuisapotheker 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi kan zijn.

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

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

Als u een vochtophoping rond uw long heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u Pemetrexed Fresenius Kabi krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar aangezien er geen ervaring is met dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Breng uw arts op de hoogte als u nu een geneesmiddel gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of mogelijk binnenkort gaat gebruiken, tegen pijn of ontsteking (zwellen), 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en/of de toestand 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.

Informeer uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die protonpompremmers worden genoemd (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol) en worden gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen.

Gebruikt u naast Pemetrexed Fresenius Kabi 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 nodig heeft.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van Pemetrexed Fresenius Kabi dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het mogelijke risico van het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling

met Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi.

Vruchtbaarheid

Mannen wordt geadviseerd geen kind te verwekken tot en met 3 maanden na behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi. 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. Pemetrexed Fresenius Kabi 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:

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis Pemetrexed Fresenius Kabi is 500 milligram voor iedere vierkante meter van de 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 bloedceltellingen en uw algemene toestand kan deze dosis worden aangepast of kan de behandeling worden uitgesteld. Een ziekenhuisapotheker, verpleegster of arts zal het Pemetrexed Fresenius Kabi -poeder gemengd hebben met glucose 5% oplossing voor infusie voordat dit aan u wordt toegediend.

U zult Pemetrexed Fresenius Kabi altijd toegediend krijgen via een infuus in een van uw aders. De infusie zal ongeveer 10 minuten duren.

De toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi 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 een infuus in een van uw aders en wordt ongeveer 30 minuten na beëindiging van het infuus met Pemetrexed Fresenius Kabi toegediend. De infusie van cisplatine zal ongeveer 2 uur duren.

Doorgaans krijgt u om de 3 weken een infuus.

Aanvullende medicatie:

Corticosteroïden: uw arts zal u steroïdtabletten voorschrijven (overeenkomend met 4 milligram dexamethason tweemaal daags), die u zult moeten innemen op de dag vóór, op de dag van en de dag na behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi. U krijgt dit geneesmiddel om het aantal en de 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis Pemetrexed Fresenius Kabi. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis Pemetrexed Fresenius Kabi blijven gebruiken. U zult tevens een injectie met vitamine B₁₂ (1000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi en daarna ongeveer om de 9 weken (wat overeenkomt met 3 kuren met Pemetrexed Fresenius Kabi). U krijgt vitamine B₁₂ en foliumzuur om de mogelijke giftige 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 (respectievelijk vaak of zeer vaak): als uw temperatuur 38°C of hoger is, bij zweten of andere tekenen van infectie (omdat u mogelijk minder witte bloedcellen heeft dan normaal, wat zeer vaak voorkomt). De infectie (sepsis) kan ernstig zijn en overlijden tot gevolg hebben.
- Als u pijn op de borst krijgt (vaak) of een snelle hartslag heeft (soms).
- Als u pijn, roodheid, zwellingen of wondjes in uw mond heeft (zeer vaak)
- Bij een allergische reactie: als u huiduitslag (zeer vaak)/een branderig of tintelend gevoel (vaak) krijgt, of koorts (vaak). 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 heeft dan normaal, wat zeer vaak voorkomt).
- Als u last heeft van bloedend tandvlees, neusbloedingen of mondbloedingen of bloedingen die niet stoppen, roodachtige of rozeachtige urine, onverwachte bloeduitstorting (omdat u mogelijk minder bloedplaatjes heeft dan normaal, wat vaak voorkomt).
- Als u plotselinge ademnood, hevige pijn op de borst of hoest met bloederig slijm krijgt (soms) (dit kan een aanwijzing zijn voor een bloedprop in de bloedvaten van de longen).

Andere mogelijke bijwerkingen van pemetrexed 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 lichaamswefsel die zwelling veroorzaakt

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
Syndroom van Stevens-Johnson (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 verschijnselen en/of aandoeningen kunnen bij u optreden. U moet uw arts zo spoedig mogelijk op de hoogte brengen wanneer u last krijgt van één 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 het etiket van de injectieflacon en de doos 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.

Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer bereid volgens de instructies, zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen met pemetrexed aangetoond gedurende 24 uur bij koelkasttemperatuur (2°C tot 8°C). Voor een infuusoplossing met pemetrexed zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond, gedurende 21 dagen bij koelkasttemperatuur en 7 dagen bij 25°C.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden als er zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Elke injectieflacon bevat 100 milligram pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Elke injectieflacon bevat 500 milligram pemetrexed (als pemetrexed diacide).

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, zoutzuur en trometamol

Hoe ziet Pemetrexed Fresenius Kabi er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pemetrexed Fresenius Kabi is een poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie in een glazen injectieflacon. Het is een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder of vaste stof.

Het is beschikbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
Duitsland

Fabrikant

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Duitsland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Polen

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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>)

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

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering.

- Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Fresenius Kabi. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
Reconstitueer elk injectieflacon van 100 mg met 4.2 ml glucose 5% oplossing voor infusie. Dit levert een oplossing op die 25 mg/ml pemetrexed bevat.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
Reconstitueer elk injectieflacon van 500 mg met 20 ml glucose 5% oplossing voor infusie. 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.**

- Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexedoplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met Glucose 5% oplossing voor infusie, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
- Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride en polyolefin-voering. Pemetrexed is onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie.
- Pemetrexed Fresenius Kabi bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, want het zorgt voor de afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Intraveneuze lijnen moeten gespoeld worden na de toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag het niet worden toegediend.
- 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. Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen vermijden. 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.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie pemetrexed

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pemetrexed Fresenius Kabi is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van kanker.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi aan u worden voorgeschreven wanneer uw ziekte gereageerd heeft op behandeling, of wanneer de ziekte grotendeels onveranderd blijft na een eerste chemotherapie.

Pemetrexed Fresenius Kabi is tevens een behandeling voor patiënten met gevorderd stadium van longkanker, bij wie de ziekte zich verder ontwikkeld heeft nadat eerst een andere 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 pemetrexed of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding gedurende behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ziekenhuisapotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u nierproblemen heeft of heeft gehad, dient u met uw arts of ziekenhuisapotheker te praten, aangezien bij u dan mogelijk geen Pemetrexed Fresenius Kabi mag worden toegediend. Vóór elke infusie zullen bloedmonsters bij u worden afgenomen om te beoordelen of uw nier- en leverfunctie voldoende zijn en om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft om Pemetrexed Fresenius Kabi toegediend te krijgen. Als dit nodig is voor uw algemene toestand of 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 veel vocht toegediend krijgt 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 Pemetrexed Fresenius Kabi kan zijn.

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

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

Als u een vochtophoping rond uw long heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u Pemetrexed Fresenius Kabi krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar aangezien er geen ervaring is met dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Breng uw arts of apotheker op de hoogte als u een geneesmiddel gebruikt tegen pijn of ontsteking (zwellings), zoals zogenoemde ‘niet-steroidale ontstekingsremmers’ (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 Pemetrexed Fresenius Kabi en/of de toestand 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.

Informeer uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die protonpompremmers worden genoemd (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol) en worden gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen.

Gebruikt u naast Pemetrexed Fresenius Kabi nog andere geneesmiddelen, 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 nodig heeft.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het gebruik van Pemetrexed Fresenius Kabi dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het mogelijke risico van het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi.

Vruchtbaarheid

Mannen wordt geadviseerd geen kind te verwekken tot en met 3 maanden na behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi. 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 wilt verwekken. Pemetrexed Fresenius Kabi 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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi bevat 964 mg hydroxypropylbetadex per 100 mg pemetrexed.

Als u lijdt aan een nierziekte, vertel dat dan aan uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis Pemetrexed Fresenius Kabi is 500 milligram voor iedere vierkante meter van de 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 bloedceltellingen en uw algemene toestand kan deze dosis worden aangepast, of kan de behandeling worden uitgesteld. Een ziekenhuisapotheker, verpleegster of arts zal Pemetrexed Fresenius Kabi gemengd hebben met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 5% oplossing voor infusie voordat dit aan u wordt toegediend.

U zult Pemetrexed Fresenius Kabi altijd toegediend krijgen via een infuus in een van uw aders. De infusie zal ongeveer 10 minuten duren.

De toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi 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 een infuus in één van uw aders en wordt ongeveer 30 minuten na beëindiging van het infuus met Pemetrexed Fresenius Kabi 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 milligram dexamethason tweemaal daags), die u zult moeten innemen op de dag vóór, op de dag van en de dag na behandeling met Pemetrexed Fresenius Kabi. U krijgt dit geneesmiddel om het aantal en de 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis Pemetrexed Fresenius Kabi. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis Pemetrexed Fresenius Kabi blijven gebruiken. U zult tevens een injectie met vitamine B₁₂ (1000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór

toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi en daarna ongeveer om de 9 weken (wat overeenkomt met 3 kuren met Pemetrexed Fresenius Kabi). U krijgt vitamine B₁₂ en foliumzuur om de mogelijke giftige 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 (respectievelijk vaak of zeer vaak): als uw temperatuur 38°C of hoger is, bij zweten of andere tekenen van infectie (omdat u mogelijk minder witte bloedcellen heeft dan normaal, wat zeer vaak voorkomt). De infectie (sepsis) kan ernstig zijn en overlijden tot gevolg hebben.
- Als u pijn op de borst krijgt (vaak) of een snelle hartslag heeft (soms).
- Als u pijn, roodheid, zwellingen of wondjes in uw mond heeft (zeer vaak).
- Bij een allergische reactie: als u huiduitslag (zeer vaak) / een branderig of tintelend gevoel (vaak) krijgt, of koorts (vaak). 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 heeft dan normaal, wat zeer vaak voorkomt).
- Als u last heeft van bloedend tandvlees, neusbloedingen of mondbloedingen of bloedingen die niet stoppen, roodachtige of rozeachtige urine, onverwachte bloeduitstorting (omdat u mogelijk minder bloedplaatjes heeft dan normaal, wat vaak voorkomt).
- Als u plotselinge ademnood, hevige pijn op de borst of hoest met bloederig slijm krijgt (soms) (dit kan een aanwijzing zijn voor een bloedprop in de bloedvaten van de longen).

Andere mogelijke bijwerkingen van Pemetrexed 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 lichaamswefsel die zwelling veroorzaakt
 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
Syndroom van Stevens-Johnson (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 verschijnselen en/of aandoeningen kunnen bij u optreden. U moet uw arts zo spoedig mogelijk op de hoogte brengen wanneer u last krijgt van één 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 het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Infuusoplossing: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer bereid volgens de instructies zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossingen met pemetrexed aangetoond gedurende 21 dagen bij koelkasttemperatuur en 7 dagen bij kamertemperatuur.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden als er zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. 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.

1 ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed.

Na verdunning bevat een injectieflacon van 4 ml concentraat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Een injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

Een injectieflacon van 40 ml concentraat bevat 1000 mg pemetrexed (als pemetrexed diacide).

De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylbetadex, zoutzuur, trometamol en water voor injecties.

Hoe ziet Pemetrexed Fresenius Kabi er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pemetrexed Fresenius Kabi is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (steriel concentraat) in een glazen injectieflacon. Het is een kleurloze tot lichtgele of geelgroene oplossing. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
Duitsland

Fabrikant:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Duitsland

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
Kutno, 99-300
Polen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering.

- Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Het juiste volume aan Pemetrexed Fresenius Kabi moet worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 5% oplossing voor infusie, en dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
- Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefine-voering. Pemetrexed is onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie.
- Pemetrexed Fresenius Kabi bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, want het zorgt voor de afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Intraveneuze lijnen moeten gespoeld worden na de toediening van Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
- 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 pemetrexedoplossing 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. Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatische geneesmiddelen vermijden. 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.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor pemetrexed, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de farmacokinetiek van pemetrexed en gezien het feit dat in-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat pemetrexed actief wordt uitgescheiden door organische aniontransporter 3 (OAT3) en IC50-waarden voor protonpompremmers, acht het PRAC een geneesmiddelinteractie tussen protonpompremmers en pemetrexed op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die pemetrexed bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pemetrexed is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat pemetrexed bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.