

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

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

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 11 mg natrium.

### Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

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

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 54 mg natrium.

### Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 1.000 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 108 mg natrium.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot ofwel lichtgeel ofwel groengeel gevriesdroogd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Maligne mesothelioom van de pleura

Pemetrexed Pfizer is in combinatie met cisplatine geïndiceerd voor de behandeling van chemotherapienaïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura.

#### Niet-kleincellig longcarcinoom

Pemetrexed Pfizer is in combinatie met cisplatine geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

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

### Dosering

#### *Pemetrexed Pfizer in combinatie met cisplatine*

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

#### *Pemetrexed Pfizer als enkelvoudig agens*

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie bedraagt de aanbevolen dosis Pemetrexed Pfizer 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, 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, moet een corticosteroïd worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd moet equivalent 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 ook vitaminesupplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1.000 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 hele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten ook een intramusculaire injectie vitamine B12 (1.000 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, moeten vóór elke dosis 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 chemotherapiecyclus moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) moet  $\geq 1.500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie moet  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> zijn.

De creatinineklaring moet  $\geq 45$  ml/min. zijn.

Totaal bilirubine moet  $\leq 1,5$  keer de bovengrens van normaal zijn. Alkalische fosfatase (AF), aspartaataminotransferase (ASAT of SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) moeten

≤ 3 keer de bovengrens van normaal 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 moeten gebaseerd zijn 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 moeten patiënten opnieuw worden behandeld aan de hand van de richtlijnen uit tabel 1, 2 en 3, die gelden voor Pemetrexed Pfizer als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Speciale patiëntengroepen

### *Ouderen*

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

### *Pediatische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van pemetrexed bij pediatische patiënten voor de indicatie maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

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

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij klinische onderzoeken hadden patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 45$  ml/min. geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 45$  ml/min. Het gebruik van pemetrexed wordt dan ook 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 Pfizer is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer en voor instructies over reconstitutie en verdunning van Pemetrexed Pfizer voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

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

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken, wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar  $\geq 1.500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie naar  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Er werden minder toxiciteit en een reductie in hematologische en niet-hematologische toxiciteiten klasse 3 en 4, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie klasse 3 en 4 gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B12 plaatsvond. Daarom 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 aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min.) moeten afzien 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 moet het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd worden onderbroken gedurende tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige niervoorvallen, waaronder acuut nierfalen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten bij wie die bijwerkingen optraden, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van niergebeurtenissen, waaronder dehydratie of al bestaande 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 niertubulusnecrose gemeld. De meeste van deze gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling met pemetrexed. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op acute niertubulusnecrose, een verminderde nierfunctie en klachten 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 de dosering pemetrexed. Daarom moet drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed worden overwogen, maar is het mogelijk niet noodzakelijk.

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

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

Verminderde afweer is veelvoorkomend bij kankerpatiënten. Als gevolg daarvan wordt het gelijktijdige gebruik van levend 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 onomkeerbare 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 en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

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

Gevallen van ‘radiation recall’ zijn gemeld bij patiënten die weken of jaren eerder radiotherapie hadden gekregen.

### Hulpstoffen

#### *Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dit is in essentie ‘natriumvrij’.

#### *Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

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

#### *Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

Dit geneesmiddel bevat 108 mg natrium per injectieflacon, dit komt overeen met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene.

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

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

Gelijktijdige toediening van stoffen die ook tubulair worden uitgescheiden (bv. probenecide, penicilline) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed. Indien nodig moet de creatinineklaring nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min.) kunnen hoge doses niet-steroïdale 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 als gevolg daarvan het aantal bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur gelijktijdig met pemetrexed worden toegediend aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min.).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min.) moet de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bv. ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses 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, moet de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie 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, moeten patiënten nauwkeurig worden gemonitord op toxiciteit, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit.

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

#### Interacties die algemeen voorkomen bij alle cytotoxica

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij kankerpatiënten wordt vaak gekozen voor een 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 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 vaccinatiesziekte (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: *Levend 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 als dat 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 die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling.

Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, evenals van andere antimetaboliëten, wordt vermoed dat het ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pemetrexed mag niet tijdens de zwangerschap 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. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met pemetrexed (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed onomkeerbare 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 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. Daarom



moeten patiënten 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 en 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-Johnson-syndroom 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 niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie <sup>a</sup> Faryngitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohypo-dermitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Auto-immune hemolytische anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
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 <sup>c</sup>			
Ademhalings- stelsel-, borstkas en mediastinum- aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis <sup>bd</sup>			
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dyspepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarm- bloeding Darm- perforatie Oesofagitis Colitis <sup>e</sup>			
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogd alanine- transferase Verhoogd aspartaat- transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Uitslag Huid- afschilfering	Hyper- pigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens- johnson syndroom <sup>b</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>b</sup> Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema- teus oedeem <sup>f</sup> Pseudo- cellulitis Dermatitis Eczeem	

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					Prurigo	
Nier- en urine- aandoeningen	Verlaagde creatinine- klaring, Verhoogd bloed- creatinine <sup>e</sup>	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratie-snelheid				Nefrogene diabetes insipidus Niertubulus necrose
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Vermoeid- heid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvlies- ontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma- glutamyl- transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Bestralings- oesofagitis, Bestralings- pneumonitis	Recall- fenomeen		

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

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

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

<sup>d</sup> met respiratoire insufficiëntie

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, moeten patiënten worden gecontroleerd met bloedtellingen en moeten ze indien nodig een ondersteunde behandeling krijgen. Bij de behandeling van een overdosering met pemetrexed moet het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, foliumzuuranalogen. ATC-code: L01BA04.

Pemetrexed is een ‘multi-targeted’ antifolaat tegen kanker dat zijn werking uitoefent door cruciale folaatafhankelijke metabole processen die essentieel zijn voor de celdeling, te verstoren.

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

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pemetrexed in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de toegekende indicaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Klinische werkzaamheid

#### Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapienaïeve 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 krijgen.

Tijdens het onderzoek werden laaggedoseerde supplementen met foliumzuur en vitamine B12 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 hele 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**

Werkzaamheidsparameter	Gerandomiseerde en behandelde patiënten		Volledig gesupplementeerde patiënten	
	pemetrexed / cisplatine (n=226)	cisplatine (n=222)	pemetrexed / cisplatine (n=168)	cisplatine (n=163)
Mediane totale overleving (maanden) (95% BI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Totale responspercentage <sup>b**</sup> (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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	< 0,001		< 0,001	
Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval				
<sup>a*</sup> <i>P</i> -waarde heeft betrekking op de vergelijking tussen groepen.				
<sup>b**</sup> In de groep met pemetrexed/cisplatine, 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 ook 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/m<sup>2</sup> als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapienaïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

#### *NSCLC, tweedelijsbehandeling*

Een multicentrisch, gerandomiseerd, openlabel-, 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-treatpopulatie [ITT] n=283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n=288). Eerdere chemotherapie omvatte geen pemetrexed. Een analyse van de impact van NSCLC-histologie op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij niet-plaveiselhistologie (n=399, 9,3 versus 8,0 maanden, aangepaste hazard ratio (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, aangepaste HR = 1,56; 95% BI = 1,08-2,26, p = 0,018). Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed tussen de histologische subgroepen.

Beperkte klinische gegevens uit een aparte gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studie suggereren dat de werkzaamheid (totale overleving, progressievrije overleving) van pemetrexed gelijkaardig is bij

patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n=41) en patiënten die geen eerdere behandeling met docetaxel kregen (n=540).

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

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Overlevingsduur (maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan (m)	8,3	7,9
• 95% BI voor mediaan	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% BI voor HR	(0,82-1,20)	
• <i>p</i> -waarde voor non-inferioriteit (HR)	0,226	
<b>Progressievrije overleving (maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan	2,9	2,9
• HR (95% BI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Tijd tot behandelingsfalen (TTTF - maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan	2,3	2,1
• HR (95% BI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Respons (n: gekwalificeerd voor respons)</b>	(n=264)	(n=274)
• responspercentage (%) (95% BI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• stabiele ziekte (%)	45,8	46,4
Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = totale populatiegrootte		

#### NSCLC, eerstelijnsbehandeling

Een multicentrisch, gerandomiseerd, openlabel-, fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine in chemotherapienaïeve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIb of IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat pemetrexed plus cisplatine (intent-to-treatpopulatie [ITT] n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en de klinische werkzaamheid vergelijkbaar was met die van gemcitabine plus cisplatine (ITT n=863) in totale overleving (aangepaste hazard ratio (HR) 0,94; 95% BI = 0,84-1,05). Alle in deze studie geïnccludeerde patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus 0 of 1.

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

Progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage waren gelijkaardig bij beide behandelingsarmen: mediaan PFS bedroeg 4,8 maanden voor pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepaste hazard ratio (HR) 1,04; 95% BI = 0,94-1,15) en totaal responspercentage bedroeg 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-gegevens werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijke review (400/1.725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

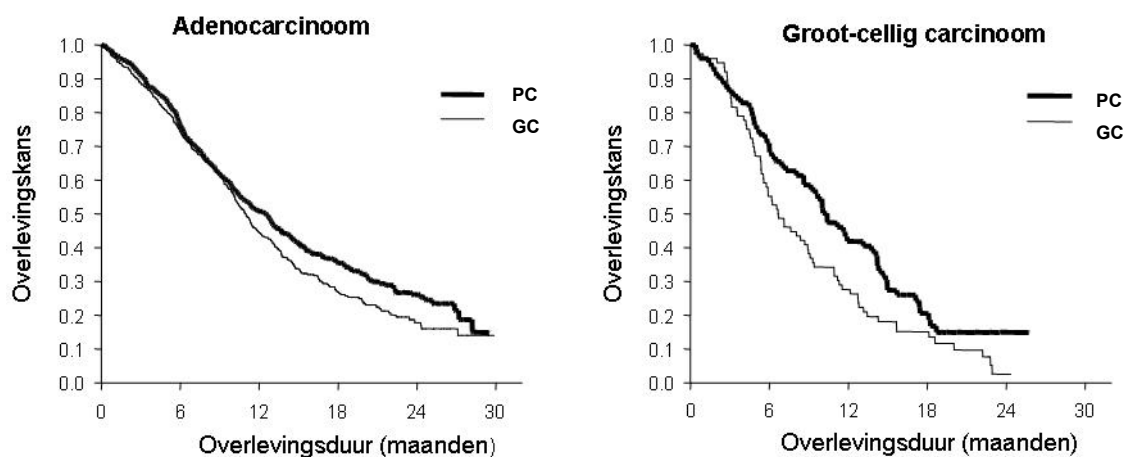
**Tabel 7. Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen**

ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden (95% BI)				Aangepaste hazard ratio (HR) (95% BI)	P-waarde superioriteit
	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 <sup>a</sup> (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinoom (n=847)	12,6 (10,7-13,6)	n=436	10,9 (10,2-11,9)	n=411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
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 (8,1-10,6)	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	1,23 (1,00-1,51)	0,050

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

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

### Kaplan-Meier-curves van totale overleving per histologie



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

Patiënten die met pemetrexed en cisplatine werden behandeld, hadden minder transfusies (16,4% versus 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfusies van rode bloedcellen (16,1% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ) en transfusies van plaatjes (1,8% versus 4,5%,  $p = 0,002$ ) nodig. Patiënten hadden bovendien minder toediening nodig van 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 multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC ('Best Supportive Care' of beste ondersteunende zorg) (n=441) met die van placebo plus BSC (n=222) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) niet-kleincellig longcarcinoom (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 opgenomen

patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus 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  $\geq 6$  en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide  $\geq 10$  behandelingskuren met pemetrexed.

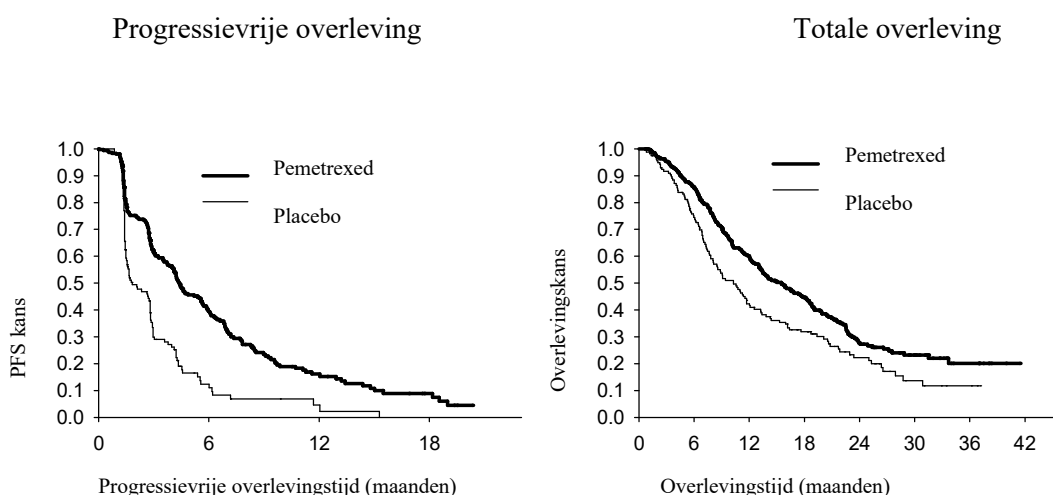
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placeboarm (n=581, onafhankelijk geëvalueerde populatie; mediaan van respectievelijk 4,0 maanden en 2,0 maanden) (hazard ratio = 0,60, 95% BI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. De mediane OS ('overall survival', totale overleving) van de totale populatie (n=663) bedroeg 13,4 maanden in de pemetrexed-arm en 10,6 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,79 (95% BI = 0,65-0,95,  $p = 0,01192$ ).

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 geëvalueerde populatie) bedroeg de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,47 (95% BI = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). De mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=481) bedroeg 15,5 maanden in de pemetrexed-arm en 10,3 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,70 (95% BI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Inclusief de inductiefase was de mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie 18,6 maanden in de pemetrexed-arm en 13,6 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,71 (95% BI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

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

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

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



### PARAMOUNT

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van voortgezette onderhoudsbehandeling 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



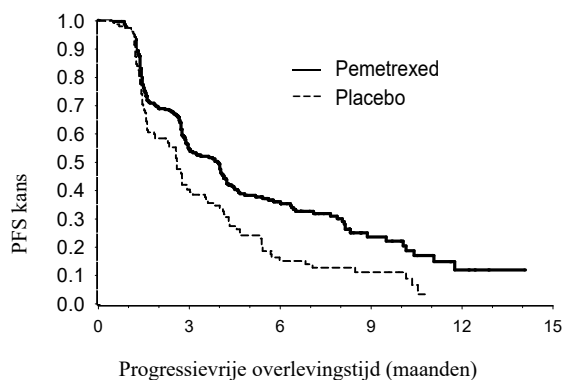
plaveiselcelhistologie die geen progressie vertoonden na 4 kuren eerstelijnsdoublettherapie van pemetrexed in combinatie met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus inductie met cisplatine werden 539 patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed of 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-prestatiestatus van 0 of 1 hebben. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling bedroeg 2,96 maanden in zowel de pemetrexed-arm als de placeboarm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van ziekteprogressie. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd van randomisatie na voltooiing van de eerstelijnsbehandeling (inductie). Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten  $\geq 6$  kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, wat 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 placeboarm (n=472, onafhankelijk geëvalueerde populatie; mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazard ratio = 0,64, 95% BI = 0,51-0,81, p = 0,0002). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. Gemeten vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine eerstelijnsinductie was voor gerandomiseerde patiënten de mediane, door de onderzoeker vastgestelde PFS 6,9 maanden in de pemetrexed-arm en 5,6 maanden in de placeboarm (hazard ratio = 0,59, 95% BI = 0,47-0,74).

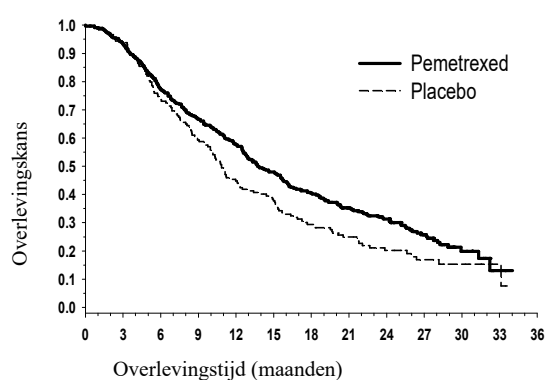
Na inductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse was 28,7% van de patiënten nog in leven of uitgevallen ('lost to follow-up') in de pemetrexed-arm versus 21,7% in de placeboarm. Het relatieve behandelingseffect van pemetrexed was intern consistent over de subgroepen (waaronder stadium van de ziekte, inductierespons, ECOG-prestatiestatus, 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 bedroegen voor patiënten die pemetrexed kregen, respectievelijk 58% en 32%, vergeleken met 45% en 21% voor patiënten in de placebogroep. Vanaf het begin van de eerstelijnsinductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine bedroeg de mediane OS 16,9 maanden voor patiënten in de pemetrexed-arm en 14,0 maanden in de placeboarm (hazard ratio = 0,78, 95% BI = 0,64-0,96). Het percentage patiënten dat na de studie medicatie kreeg, bedroeg 64,3% voor pemetrexed en 71,7% voor placebo.

**PARAMOUNT: Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor voortgezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)**

Progressievrije overleving



Totale overleving



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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed na toediening als enkelvoudig agens zijn onderzocht bij 426 kankerpatiënten met een verscheidenheid aan solide tumoren in doses variërend van 0,2 tot 838 mg/m<sup>2</sup> en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m<sup>2</sup>. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie. Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd. Pemetrexed wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij 70% tot 90% van de toegediende dosis onveranderd in de urine wordt aangetroffen binnen de eerste 24 uur na toediening. *In-vitro* studies tonen aan dat pemetrexed actief uitgescheiden wordt door OAT3 (transporter van organische anionen 3).

De totale systemische klaring van pemetrexed bedraagt 91,8 ml/min. en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min.). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig (19,3%). De totale systemische blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pemetrexed is fysisch onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie. Bij gebrek aan ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacon

3 jaar

### Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met Pemetrexed Pfizer poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie zijn gedurende 24 uur na reconstitutie van de originele injectieflacon aangetoond wanneer ze onder 25 °C worden bewaard. 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 (normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C).

## 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

### Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Type I glazen injectieflacon met rubberen stop die 100 mg pemetrexed bevat (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Verpakking met 1 injectieflacon.

### Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Type I glazen injectieflacon met rubberen stop die 500 mg pemetrexed bevat (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Verpakking met 1 injectieflacon.

### Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Type I glazen injectieflacon met rubberen stop die 1.000 mg pemetrexed bevat (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Verpakking met 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Maak gebruik van een aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via een intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons met Pemetrexed Pfizer. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Reconstitueer injectieflacons van 100 mg met 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. Reconstitueer injectieflacons van 500 mg met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. Reconstitueer

injectieflacons van 1.000 mg met 40 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. De verkregen oplossing bevat 25 mg/ml pemetrexed.

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 dat de productkwaliteit negatief beïnvloedt. De pH van de gereconstitueerde oplossing schommelt tussen 6,6 en 7,8. **Verdere verdunning is noodzakelijk.**

4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en moet worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.

5. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride en polyolefin-voering.

6. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.

7. Pemetrexed-oplossingen zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Voorzorgen voor bereiding en toediening

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/001  
EU/1/15/1057/002  
EU/1/15/1057/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2015  
Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2020

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 25 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 100 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 500 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 1.000 mg pemetrexed.

### Hulpstof met bekend effect

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat ongeveer 54 mg natrium.

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat ongeveer 108 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot bleekgele of groengele oplossing, nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes.

De pH ligt tussen 7,3 en 8,3.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Maligne mesothelioom van de pleura

Pemetrexed Pfizer is in combinatie met cisplatine geïndiceerd voor de behandeling van chemotherapienaïeve patiënten met inoperabel maligne mesothelioom van de pleura.

#### Niet-kleincellig longcarcinoom

Pemetrexed Pfizer is in combinatie met cisplatine geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

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

### Dosering

#### Pemetrexed Pfizer in combinatie met cisplatine

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

#### Pemetrexed Pfizer als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie bedraagt de aanbevolen dosis Pemetrexed Pfizer 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, 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, moet een corticosteroïd worden gegeven op de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd moet equivalent 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 ook vitaminesupplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1.000 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 hele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten ook een intramusculaire injectie vitamine B12 (1.000 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, moeten vóór elke dosis 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 chemotherapiecyclus moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) moet  $\geq 1.500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie moet  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> zijn.

De creatinineklaring moet  $\geq 45$  ml/min. zijn.

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

#### Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen aan het begin van een volgende cyclus moeten gebaseerd zijn 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 moeten patiënten opnieuw worden behandeld aan de hand van de richtlijnen uit tabel 1, 2 en 3, die gelden voor Pemetrexed Pfizer als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

<b>Tabel 1. Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Pfizer (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine - Hematologische toxiciteit</b>	
Laagste ANC < 500/mm <sup>3</sup> en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Pfizer als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000/mm <sup>3</sup> ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Pfizer als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50.000/mm <sup>3</sup> met bloeding <sup>a</sup> , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel Pemetrexed Pfizer als cisplatine)
<sup>a</sup> Deze criteria voldoen aan de definitie van ≥ CTC klasse 2 bloeding volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998).	

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

<b>Tabel 2. Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Pfizer (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine - Niet-hematologische toxiciteit <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dosis Pemetrexed Pfizer (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Elke toxiciteit klasse 3 of 4 met uitzondering van mucositis	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Elke diarree die ziekenhuisopname nodig maakt (onafhankelijk van klasse) of diarree klasse 3 of 4	75% van vorige dosis	75% van vorige dosis
Mucositis klasse 3 of 4	50% van vorige dosis	100% van vorige dosis
<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Met uitzondering van neurotoxiciteit		

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

<b>Tabel 3. Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed Pfizer (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine - Neurotoxiciteit</b>		
<b>CTC <sup>a</sup>-klasse</b>	<b>Dosis Pemetrexed Pfizer (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% van vorige dosis	100% van vorige dosis
2	100% van vorige dosis	50% van vorige dosis
<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)		

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

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van pemetrexed bij pediatrische patiënten voor de indicatie maligne



mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

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

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij klinische onderzoeken hadden patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 45$  ml/min. geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 45$  ml/min. Het gebruik van pemetrexed wordt dan ook 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 Pfizer is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer en voor instructies over verdunning van Pemetrexed Pfizer voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

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

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken, wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar  $\geq 1.500$  cellen/mm<sup>3</sup> en de plaatjesconcentratie naar  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Er werden minder toxiciteit en een reductie in hematologische en niet-hematologische toxiciteiten klasse 3 en 4, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie klasse 3 en 4 gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B12 plaatsvond. Daarom 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 aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min.) moeten afzien 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 moet het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd worden onderbroken gedurende tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige niervooralen, waaronder acuut nierfalen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten bij wie die bijwerkingen optraden, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van niergebeurtenissen, waaronder dehydratie of al bestaande 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 niertubulusnecrose gemeld. De meeste van deze gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling met pemetrexed. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op acute niertubulusnecrose, een verminderde nierfunctie en klachten 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 de dosering pemetrexed. Daarom moet drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed worden overwogen, maar is het mogelijk niet noodzakelijk.

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

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

Verminderde afweer is veelvoorkomend bij kankerpatiënten. Als gevolg daarvan wordt het gelijktijdige gebruik van levend 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 onomkeerbare 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 en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

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

Gevallen van ‘radiation recall’ zijn gemeld bij patiënten die weken of jaren eerder radiotherapie hadden gekregen.

### Hulpstoffen

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat ongeveer 54 mg natrium, overeenkomend met 2,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene.

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat ongeveer 108 mg natrium, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene.

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

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

Gelijktijdige toediening van stoffen die ook tubulair worden uitgescheiden (bv. probenecide, penicilline) kan mogelijk resulteren in vertraagde klaring van pemetrexed. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed. Indien nodig moet de creatinineklaring nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min.) kunnen hoge doses niet-steroïdale 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 als gevolg daarvan het aantal bijwerkingen van pemetrexed doen toenemen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer hogere doses NSAID's of acetylsalicylzuur gelijktijdig met pemetrexed worden toegediend aan patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min.).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min.) moet de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bv. ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses 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, moet de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie 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, moeten patiënten nauwkeurig worden gemonitord op toxiciteit, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit.

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

### Interacties die algemeen voorkomen bij alle cytotoxica

Vanwege het verhoogde trombotische risico bij kankerpatiënten wordt vaak gekozen voor een 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 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: *Levend 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 als dat 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 die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling.

Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, evenals van andere antimetaboliëten, wordt vermoed dat het ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pemetrexed mag niet tijdens de zwangerschap 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. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met pemetrexed (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed onomkeerbare 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 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. Daarom moeten patiënten 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 en 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-Johnson-syndroom 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 niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie <sup>a</sup> Faryngitis	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohypo- dermitis	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriële 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 Ooglidooedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Hart- aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventri- culaire aritmie			
Bloedvat- aandoeningen			Perifere ischemie <sup>c</sup>			
Ademhalings- stelsel-, borstkas en mediastinum- aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis <sup>bd</sup>			
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dyspepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarm- bloeding Darm- perforatie Oesofagitis Colitis <sup>e</sup>			
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogd alanine- transferase Verhoogd aspartaat- transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Uitslag Huid- afschilfering	Hyper- pigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens- johnson syndroom <sup>b</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>b</sup> Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema- teus oedeem <sup>f</sup> Pseudo- cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urine- aandoeningen	Verlaagde creatinine- klaring, Verhoogd bloed- creatinine <sup>e</sup>	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratie-snelheid				Nefrogene diabetes insipidus Niertubulus necrose

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvliesontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma-glutamyltransferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Bestralingsoesofagitis, Bestralingspneumonitis	Recallfenomeen		

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

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

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

<sup>d</sup> met respiratoire insufficiëntie

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, moeten patiënten worden gecontroleerd met bloedtellingen en moeten ze indien nodig een ondersteunde behandeling krijgen. Bij de behandeling van een overdosering met pemetrexed moet het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, foliumzuuranalogen. ATC-code: L01BA04.

Pemetrexed is een 'multi-targeted' antifolaat tegen kanker dat zijn werking uitoefent door cruciale folaatafhankelijke metabole processen die essentieel zijn voor de celdeling, te verstoren.

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt als een 'multi-targeted' antifolaat door thymidylaatsynthase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR) en glycinamide-ribonucleotide-formyltransferase (GARFT) te remmen. Dat zijn folaatafhankelijke sleutelenzymen voor de *de-novo*-biosynthese van thymidine en purinenucleotiden. Pemetrexed wordt in de cellen

gebracht door zowel de 'reduced folate carrier' als folaatbindende eiwittransportsystemen in het membraan. Eenmaal in de cel wordt pemetrexed snel en efficiënt omgezet in polyglutamaatvormen door het enzym folylpolyglutamaat-synthetase. De polyglutamaatvormen worden bewaard in cellen en zijn nog sterkere remmers van TS en GARFT. Polyglutamatie is een tijd- en concentratieafhankelijk proces dat plaatsvindt in tumorcellen en in mindere mate in normale weefsels. Gepolyglutameerde metabolieten hebben een langere intracellulaire halfwaardetijd, wat resulteert in een verlengde werking van het geneesmiddel in maligne cellen.

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

### Klinische werkzaamheid

#### Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapienaïeve 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 krijgen.

Tijdens het onderzoek werden laaggedoseerde supplementen met foliumzuur en vitamine B12 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 hele 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**

Werkzaamheidsparameter	Gerandomiseerde en behandelde patiënten		Volledig gesupplementeerde patiënten	
	pemetrexed / cisplatine (n=226)	cisplatine (n=222)	pemetrexed / cisplatine (n=168)	cisplatine (n=163)
Mediane totale overleving (maanden) (95% BI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	0,001		0,001	
Totale responspercentage <sup>b**</sup> (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 <i>p</i> -waarde <sup>a*</sup>	< 0,001		< 0,001	
Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval				
<sup>a*</sup> <i>P</i> -waarde heeft betrekking op de vergelijking tussen groepen.				
<sup>b**</sup> In de groep met pemetrexed/cisplatine, 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 ook 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/m<sup>2</sup> als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapienaïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

#### NSCLC, tweedelijnsbehandeling

Een multicentrisch, gerandomiseerd, openlabel-, 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-treatpopulatie [ITT] n=283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n=288). Eerdere chemotherapie omvatte geen pemetrexed. Een analyse van de impact van NSCLC-histologie op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij niet-plaveiselhistologie (n=399, 9,3 versus 8,0 maanden, aangepaste hazard ratio (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, aangepaste HR = 1,56; 95% BI = 1,08-2,26, p = 0,018). Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed tussen de histologische subgroepen.

Beperkte klinische gegevens uit een aparte gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studie suggereren dat de werkzaamheid (totale overleving, progressievrije overleving) van pemetrexed gelijkaardig is bij patiënten die eerder voorbehandeld werden met docetaxel (n=41) en patiënten die geen eerdere behandeling met docetaxel kregen (n=540).

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

	<b>pemetrexed</b>	<b>docetaxel</b>
<b>Overlevingsduur (maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan (m)	8,3	7,9
• 95% BI voor mediaan	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% BI voor HR	(0,82-1,20)	
• p-waarde voor non-inferioriteit (HR)	0,226	
<b>Progressievrije overleving (maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan	2,9	2,9
• HR (95% BI)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Tijd tot behandelingsfalen (TTTF - maanden)</b>	(n=283)	(n=288)
• mediaan	2,3	2,1
• HR (95% BI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Respons (n: gekwalificeerd voor respons)</b>	(n=264)	(n=274)
• responspercentage (%) (95% BI)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• stabiele ziekte (%)	45,8	46,4
Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = totale populatiegrootte		

### NSCLC, eerstelijnsbehandeling

Een multicentrisch, gerandomiseerd, openlabel-, fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine in chemotherapienaïeve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIb of IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat pemetrexed plus cisplatine (intent-to-treatpopulatie [ITT] n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en de klinische werkzaamheid vergelijkbaar was met die van gemcitabine plus cisplatine (ITT n=863) in totale overleving (aangepaste hazard ratio (HR) 0,94; 95% BI = 0,84-1,05). Alle in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus 0 of 1.

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

Progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage waren gelijkaardig bij beide behandelingsarmen: mediaan PFS bedroeg 4,8 maanden voor pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepaste hazard ratio (HR) 1,04; 95% BI = 0,94-1,15) en totaal responspercentage bedroeg 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-gegevens werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijke review (400/1.725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

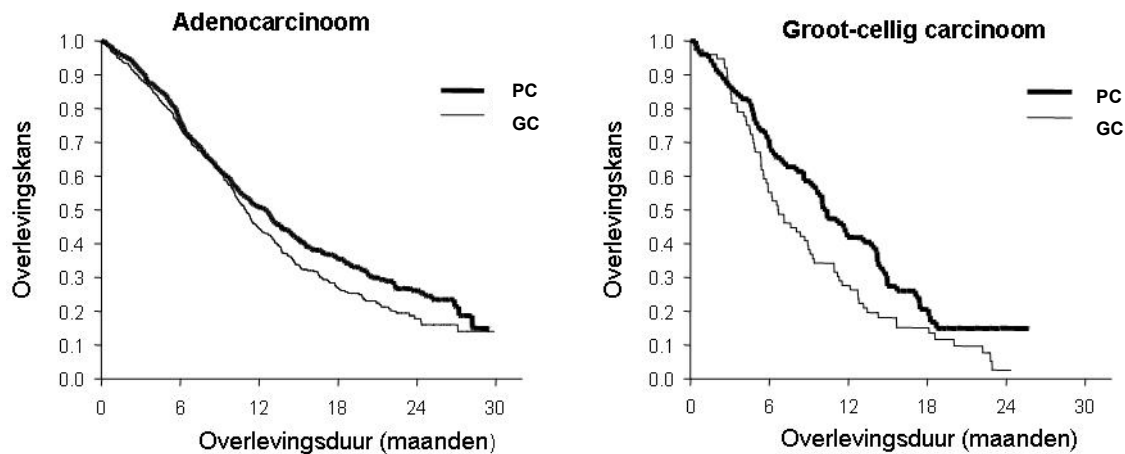
**Tabel 7. Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen**

ITT-populatie en histologische subgroepen	Mediane totale overleving in maanden (95% BI)				Aangepaste hazard ratio (HR) (95% BI)	P-waarde superioriteit
	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 <sup>a</sup> (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinoom (n=847)	12,6 (10,7-13,6)	n=436	10,9 (10,2-11,9)	n=411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
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 (8,1-10,6)	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	1,23 (1,00-1,51)	0,050

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

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

## Kaplan-Meier-curves van totale overleving per histologie



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

Patiënten die met pemetrexed en cisplatine werden behandeld, hadden minder transfusies (16,4% versus 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfusies van rode bloedcellen (16,1% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ) en transfusies van plaatjes (1,8% versus 4,5%,  $p = 0,002$ ) nodig. Patiënten hadden bovendien minder toediening nodig van 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 multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC ('Best Supportive Care' of beste ondersteunende zorg) ( $n=441$ ) met die van placebo plus BSC ( $n=222$ ) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die geen progressie vertoonden 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 opgenomen patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus 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  $\geq 6$  en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide  $\geq 10$  behandelingskuren met pemetrexed.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placeboarm ( $n=581$ , onafhankelijk geëvalueerde populatie; mediaan van respectievelijk 4,0 maanden en 2,0 maanden) (hazard ratio = 0,60, 95% BI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). De onafhankelijke review van patiëntenscans bevestigde de bevindingen van de PFS-beoordeling van de onderzoeker. De mediane OS ('overall survival', totale overleving) van de totale populatie ( $n=663$ ) bedroeg 13,4 maanden in de pemetrexed-arm en 10,6 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,79 (95% BI = 0,65-0,95,  $p = 0,01192$ ).

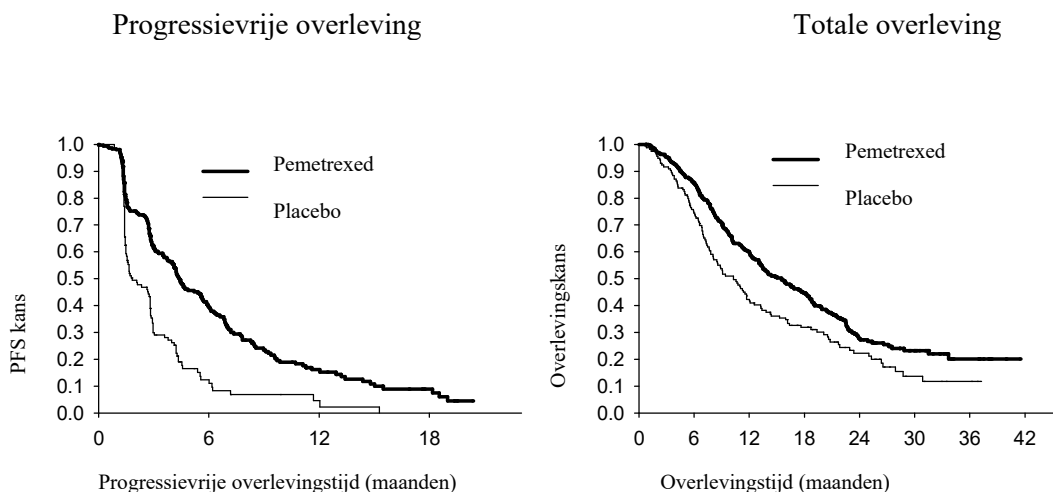
In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie ( $n=430$ , onafhankelijk geëvalueerde populatie) bedroeg de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm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

mediane OS bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie 18,6 maanden in de pemetrexed-arm en 13,6 maanden in de placeboarm, hazard ratio = 0,71 (95% BI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

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

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

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



### **PARAMOUNT**

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van voortgezette onderhoudsbehandeling 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 eerstelijnsdoublettherapie van pemetrexed in combinatie met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus inductie met cisplatine 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-prestatiestatus van 0 of 1 hebben. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling bedroeg 2,96 maanden in zowel de pemetrexed-arm als de placeboarm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van ziekteprogressie. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd van randomisatie na voltooiing van de eerstelijnsbehandeling (inductie). Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten  $\geq 6$  kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, wat ten minste 10 volledige kuren pemetrexed betekent.

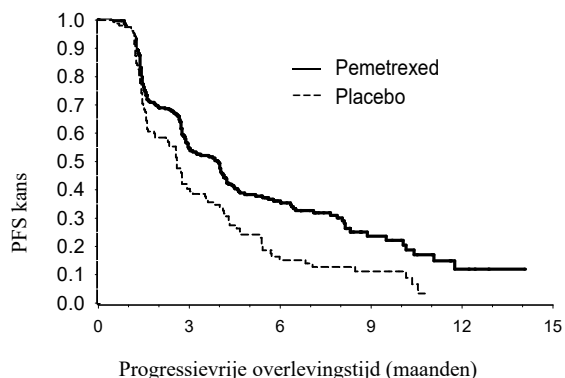
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de pemetrexed-arm vergeleken met de placeboarm ( $n=472$ , onafhankelijk geëvalueerde populatie; mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazard ratio = 0,64, 95% BI = 0,51-0,81,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

vastgestelde PFS 6,9 maanden in de pemetrexed-arm en 5,6 maanden in de placeboarm (hazard ratio = 0,59, 95% BI = 0,47-0,74).

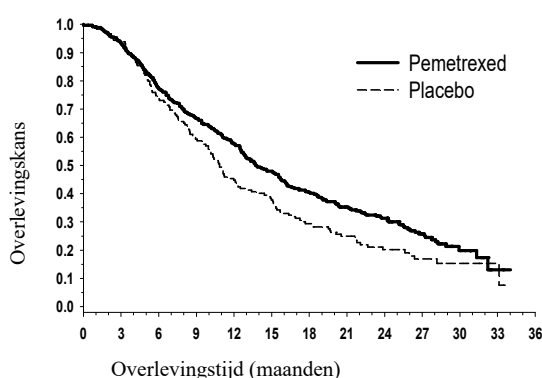
Na inductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI = 0,64-0,96,  $p = 0,0195$ ). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse was 28,7% van de patiënten nog in leven of uitgevallen ('lost to follow-up') in de pemetrexed-arm versus 21,7% in de placeboarm. Het relatieve behandelingseffect van pemetrexed was intern consistent over de subgroepen (waaronder stadium van de ziekte, inductierespons, ECOG-prestatiestatus, 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 bedroegen voor patiënten die pemetrexed kregen, respectievelijk 58% en 32%, vergeleken met 45% en 21% voor patiënten in de placebogroep. Vanaf het begin van de eerstelijnsinductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine bedroeg de mediane OS 16,9 maanden voor patiënten in de pemetrexed-arm en 14,0 maanden in de placeboarm (hazard ratio = 0,78, 95% BI = 0,64-0,96). Het percentage patiënten dat na de studie medicatie kreeg, bedroeg 64,3% voor pemetrexed en 71,7% voor placebo.

### PARAMOUNT: Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor voortgezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)

Progressievrije overleving



Totale overleving



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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed na toediening als enkelvoudig agens zijn onderzocht bij 426 kankerpatiënten met een verscheidenheid aan solide tumoren in doses variërend van 0,2 tot 838 mg/m<sup>2</sup> en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m<sup>2</sup>. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat pemetrexed voor ongeveer 81% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. De binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende maten van nierinsufficiëntie. Pemetrexed wordt beperkt door de lever gemetaboliseerd. Pemetrexed wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij 70% tot 90% van de toegediende dosis onveranderd in de urine wordt aangetroffen binnen de eerste 24 uur na toediening. *In-vitro* studies tonen aan dat pemetrexed actief uitgescheiden wordt door OAT3 (transporter van organische anionen 3).

De totale systemische klaring van pemetrexed bedraagt 91,8 ml/min. en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min.). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig (19,3%). De totale systemische

blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Monothioglycerol  
Natriumhydroxide (voor 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. Bij gebrek aan ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

2 jaar

#### Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossing met pemetrexed zijn gedurende 24 uur aangetoond bij 2 °C tot 8 °C.

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 (normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C).

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een heldere, type I glazen injectieflacon aan de binnenkant gecoat met siliciumdioxide met een bromobutyl rubberen stop en een aluminium verzegeling met een plastic 'flip-off' dop. De injectieflacons kunnen omhuld zijn met ONCO-TAIN beschermhulzen.

Eén injectieflacon bevat ofwel 4 ml, 20 ml of 40 ml van het concentraat.

### Verpakkingsgrootten

- 1 x 4 ml injectieflacon (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml injectieflacon (500 mg/20 ml)
- 1 x 40 ml injectieflacon (1.000 mg/40 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Maak gebruik van een aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via een intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons met Pemetrexed Pfizer. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Het juiste volume aan pemetrexed-concentraat moet worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en moet worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
4. Pemetrexed-infusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride en polyolefin-voering.
5. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.
6. Pemetrexed-oplossingen zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Voorzorgen voor bereiding en toediening

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/004  
EU/1/15/1057/005  
EU/1/15/1057/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2015  
Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2020

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

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



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) 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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

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

## **A. ETIKETERING**

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

**Buitenverpakking 100 mg**

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Pemetrexed

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

Iedere injectieflacon bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).  
Na reconstitutie (zie bijsluiter) bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

ONCO-TAIN

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

Voor intraveneus gebruik

Reconstitueer en verdun voor gebruik.  
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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

Verwijder de niet-gebruikte inhoud op de juiste wijze.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/001

**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**

label 100 mg

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
pemetrexed  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik reconstitueren en verdunnen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

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

100 mg

**6. OVERIGE**



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

buitenverpakking 500 mg

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Pemetrexed

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

Iedere injectieflacon bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).  
Na reconstitutie (zie bijsluiter) bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

ONCO-TAIN

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

Voor intraveneus gebruik

Reconstitueer en verdun voor gebruik.  
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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

Verwijder de niet-gebruikte inhoud op de juiste wijze.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/002

**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**

label 500 mg

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
pemetrexed  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik reconstitueren en verdunnen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

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

500 mg

**6. OVERIGE**

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

**buitenverpakking 1.000 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Pemetrexed

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

Iedere injectieflacon bevat 1.000 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).  
Na reconstitutie (zie bijsluiter) bevat iedere injectieflacon 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

ONCO-TAIN

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

Voor intraveneus gebruik

Reconstitueer en verdun voor gebruik.  
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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

Verwijder de niet-gebruikte inhoud op de juiste wijze.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/003

**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**

label 1.000 mg

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

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
pemetrexed  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik reconstitueren en verdunnen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

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

1.000 mg

**6. OVERIGE**



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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
pemetrexed

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

Eén ml bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 25 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 4 ml bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 100 mg pemetrexed.  
Eén injectieflacon van 20 ml bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 500 mg pemetrexed.  
Eén injectieflacon van 40 ml bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 1.000 mg pemetrexed.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monothioglycerol, natriumhydroxide en water voor injecties (zie bijsluiter voor verdere informatie)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
100 mg/4 ml  
500 mg/20 ml  
1.000 mg/40 ml

1 injectieflacon

ONCO-TAIN

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

**Intraveneus gebruik. Voor gebruik verdunnen.**  
**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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml injectieflacon  
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml injectieflacon  
EU/1/15/1057/006 1.000 mg/40 ml injectieflacon

**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**

**Injectieflacon label**

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

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml steriel concentraat  
pemetrexed  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik verdunnen.

**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**

## **B. BIJSLUITER**

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

**Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**  
**Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**  
**Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**  
pemetrexed

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Pemetrexed Pfizer wordt gegeven in combinatie met cisplatine, een ander geneesmiddel tegen kanker, als behandeling voor kwaadaardig mesothelioom van het borstvlies, een vorm van kanker die de binnenzijde van de long aantast, aan patiënten die nog niet eerder chemotherapie kregen.

Pemetrexed Pfizer wordt ook gegeven in combinatie met cisplatine als eerste behandeling van patiënten met longkanker in een gevorderd stadium.

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

Pemetrexed Pfizer is ook een behandeling voor patiënten met longkanker in een gevorderd stadium bij wie de ziekte zich verder ontwikkeld heeft nadat een andere eerste chemotherapie is gebruikt.

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

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

- U bent allergisch (overgevoelig) voor pemetrexed of één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding gedurende de behandeling met Pemetrexed Pfizer stopzetten.
- U heeft onlangs een vaccin tegen gele koorts gekregen of u staat op het punt dat 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, moet u met uw arts of ziekenhuisapotheker praten, aangezien bij u dan mogelijk geen Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer 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 ook cisplatine krijgt toegediend, zal uw arts ervoor zorgen dat u voldoende vocht krijgt en de juiste behandeling ontvangt vóór en na toediening van cisplatine om overgeven te voorkomen.

Als u bent bestraald of bestraald gaat worden, moet u dat aan uw arts vertellen, omdat er een vroege of late reactie met Pemetrexed Pfizer kan zijn.

Als u onlangs bent gevaccineerd, moet u dat aan uw arts vertellen, omdat dat mogelijk negatieve effecten met Pemetrexed Pfizer kan geven.

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

Als u een vochtophoping rond uw longen heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u Pemetrexed Pfizer 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 een geneesmiddel gebruikt tegen pijn of ontsteking (zwellings), zoals zogenoemde 'niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen' (NSAID's), met inbegrip van geneesmiddelen die zijn gekocht zonder voorschrift (zoals ibuprofen). Er zijn veel soorten NSAID's met verschillende werkingsduur. Op basis van de geplande datum van uw infusie met pemetrexed en/of uw nierfunctie moet uw arts u adviseren over welke geneesmiddelen u kunt gebruiken en wanneer u die kunt gebruiken. Vraag bij twijfel uw arts of apotheker of een van uw geneesmiddelen een NSAID is.

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

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het gebruik van pemetrexed moet tijdens de zwangerschap worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het mogelijke risico van het gebruik van pemetrexed tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na de laatste dosering.

### **Borstvoeding**

Als u borstvoeding geeft, moet u dat uw arts vertellen. Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met pemetrexed.

### **Vruchtbaarheid**

Mannen wordt geadviseerd geen kind te verwekken tot en met 3 maanden na behandeling met pemetrexed. 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 Pfizer 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 Pfizer kan ervoor zorgen dat u zich vermoeid voelt. Wees voorzichtig met het besturen van een auto of het bedienen van machines.

## **Pemetrexed Pfizer bevat natrium**

### *Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dit is in essentie 'natriumvrij'.

### *Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

Dit geneesmiddel bevat 54 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 2,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### *Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

Dit geneesmiddel bevat 108 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 5,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

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

De dosis Pemetrexed Pfizer bedraagt 500 milligram voor elke vierkante meter van uw lichaamsoppervlak. 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, verpleegkundige of arts zal het Pemetrexed Pfizer-poeder gemengd hebben met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie voordat het aan u wordt toegediend.

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

De toediening van Pemetrexed Pfizer in combinatie met cisplatine:

De arts of ziekenhuisapotheker zal op basis van uw lengte en gewicht de dosis bepalen die u nodig heeft. Cisplatine wordt ook toegediend via infusie in een van uw aders en wordt ongeveer 30 minuten na beëindiging van de infusie van Pemetrexed Pfizer 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 per dag) die u zult moeten innemen op de dag vóór, op de dag van en op de dag na behandeling met Pemetrexed Pfizer. U krijgt dit geneesmiddel om de frequentie en ernst van huidreacties te verminderen die mogelijk gedurende uw behandeling tegen kanker bij u kunnen optreden.

Vitaminesupplementen: Uw arts zal u foliumzuur (een vitamine) of een multivitaminereparaat met foliumzuur (350 tot 1.000 microgram) voorschrijven dat u eenmaal per dag via de mond moet innemen, tijdens uw behandeling met Pemetrexed Pfizer. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis Pemetrexed Pfizer. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis Pemetrexed Pfizer blijven gebruiken. U zult ook een injectie met vitamine B12 (1.000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór toediening van Pemetrexed Pfizer en daarna ongeveer om de 9 weken (dat overeenkomt met 3 kuren met Pemetrexed Pfizer). U



krijgt vitamine B12 en foliumzuur om de mogelijke toxische effecten van de behandeling tegen kanker te verminderen.

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

- Bij koorts of infectie (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-Johnson-syndroom 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, neus- of mondbloedingen of bloedingen die niet stoppen, rood- of rozeachtige urine, onverwachte bloeditstoringen (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) (dat kan wijzen op een bloedklonter in de bloedvaten van de longen).

Mogelijke bijwerkingen van pemetrexed zijn:

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

Infectie

Faryngitis (keelontsteking)

Laag aantal neutrofiële 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 neutrofiële granulocyten (een type witte bloedcel)

Laag aantal bloedplaatjes

Allergische reactie

Verlies van lichaamsvloeistoffen

Smaakverandering

Schade aan de motorische zenuwen die voornamelijk in de armen en benen spierzwakte en spieratrofie (verzwakking) kan veroorzaken  
Schade aan de sensorische zenuwen die gevoelsverlies, brandende pijn en een instabiele gang kan veroorzaken  
Duizeligheid  
Ontsteking of zwelling van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt)  
Droge ogen  
Waterige ogen  
Droogheid van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt) en hoornvlies (het heldere vlies voor de iris en pupil)  
Zwelling van de oogleden  
Oogaandoening met droogheid, traanvorming, irritatie en/of pijn  
Hartfalen (aandoening die het pompvermogen van uw hartspier beïnvloedt)  
Onregelmatig hartritme  
Problemen met de spijsvertering (indigestie)  
Verstopping (constipatie)  
Buikpijn  
Lever: toename van chemische stoffen in het bloed die door de lever worden gemaakt  
Toegenomen huidpigmentatie  
Jeuk op de huid  
Uitslag op het lichaam waarbij elke markering er als een schietschijf uitziet  
Haaruitval  
Netelroos  
Stoppen van de werking van de nier  
Verminderd functioneren van de nier  
Koorts  
Pijn  
Te veel vloeistof in het lichaamsweefsel 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 aantasting 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 blaren 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. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen: Het product moet onmiddellijk worden gebruikt. Bij bereiding volgens de instructies zijn de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met pemetrexed aangetoond gedurende 24 uur in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

De gereconstitueerde oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot geel of groengeel zonder dat dat de productkwaliteit negatief beïnvloedt. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al de ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: elke injectieflacon bevat 100 milligram pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Pemetrexed Pfizer 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: elke injectieflacon bevat 500 milligram pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: elke injectieflacon bevat 1.000 milligram pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Na reconstitutie volgens de instructies bevat de oplossing 25 mg/ml pemetrexed. Die moet vóór toediening door een professionele zorgverlener verder verdund worden.

- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing). Zie rubriek 2 'Pemetrexed Pfizer bevat natrium'.

### **Hoe ziet Pemetrexed Pfizer eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Pemetrexed Pfizer is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon. Het is een wit tot lichtgeel of groengeel gevriesdroogd poeder.

Elke verpakking bevat één injectieflacon van 100 mg, 500 mg of 1.000 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **Fabrikant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

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

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

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**LU**

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

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**MT**

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

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

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

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

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

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

-----

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

**Instructies voor het gebruik en verwijderen**

1. Maak gebruik van een aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via een intraveneuze infusie.

2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons met Pemetrexed Pfizer. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.

3. Reconstitueer elke injectieflacon van 100 mg met 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. De verkregen oplossing bevat 25 mg/ml pemetrexed.

Reconstitueer elke injectieflacon van 500 mg met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. De verkregen oplossing bevat 25 mg/ml pemetrexed.

Reconstitueer elke injectieflacon van 1.000 mg met 40 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel. De verkregen oplossing bevat 25 mg/ml pemetrexed.

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 dat de productkwaliteit negatief beïnvloedt. De pH van de gereconstitueerde oplossing schommelt tussen 6,6 en 7,8. **Verdere verdunning is noodzakelijk.**

4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en moet worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.

5. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride en polyolefin-voering. Pemetrexed is incompatibel met diluenten die calcium bevatten, inclusief Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie

6. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.

7. Pemetrexed-oplossingen zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Voorzorgen voor bereiding en toediening:** Net als bij andere potentieel toxische middelen tegen kanker is voorzichtigheid geboden 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 gespoeeld. Pemetrexed

is geen blaartrekkend middel. Er is geen specifiek antidotum tegen extravasatie van pemetrexed. Er zijn weinig gevallen gemeld van pemetrexed-extravasatie en die werden door de onderzoeker niet als ernstig beoordeeld. Extravasatie moet volgens de standaardpraktijk ter plaatse worden behandeld, zoals bij andere niet-blaartrekkende middelen.

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

### **Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** pemetrexed

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Pemetrexed Pfizer wordt gegeven in combinatie met cisplatine, een ander geneesmiddel tegen kanker, als behandeling voor kwaadaardig mesothelioom van het borstvlies, een vorm van kanker die de binnenzijde van de long aantast, aan patiënten die nog niet eerder chemotherapie kregen.

Pemetrexed Pfizer wordt ook gegeven in combinatie met cisplatine als eerste behandeling van patiënten met longkanker in een gevorderd stadium.

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

Pemetrexed Pfizer is ook een behandeling voor patiënten met longkanker in een gevorderd stadium bij wie de ziekte zich verder ontwikkeld heeft nadat een andere eerste chemotherapie is gebruikt.

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

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

- U bent allergisch (overgevoelig) voor pemetrexed of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding gedurende de behandeling met Pemetrexed Pfizer stopzetten.
- U heeft onlangs een vaccin tegen gele koorts gekregen of u staat op het punt dat 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, moet u met uw arts of ziekenhuisapotheker praten, aangezien bij u dan mogelijk geen Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer toegediend te krijgen. Afhankelijk van uw algemene toestand en als uw bloedcellen te laag zijn, kan uw arts besluiten de dosis te wijzigen of uw behandeling uit te stellen. Als u ook cisplatine krijgt toegediend, zal uw arts ervoor zorgen dat u voldoende vocht krijgt en de juiste behandeling ontvangt vóór en na toediening van cisplatine om overgeven te voorkomen.

Als u bent bestraald of bestraald gaat worden, moet u dat aan uw arts vertellen, omdat er een vroege of late reactie met Pemetrexed Pfizer kan zijn.

Als u onlangs bent gevaccineerd, moet u dat aan uw arts vertellen, omdat dat mogelijk negatieve effecten met Pemetrexed Pfizer kan geven.

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

Als u een vochtophoping rond uw longen heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u Pemetrexed Pfizer 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 een geneesmiddel gebruikt tegen pijn of ontsteking (zwellings), zoals zogenoemde 'niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen' (NSAID's), met inbegrip van geneesmiddelen die zijn gekocht zonder voorschrift (zoals ibuprofen). Er zijn veel soorten NSAID's met verschillende werkingsduur. Op basis van de geplande datum van uw infusie met pemetrexed en/of uw nierfunctie moet uw arts u adviseren over welke geneesmiddelen u kunt gebruiken en wanneer u die kunt gebruiken. Vraag bij twijfel uw arts of apotheker of een van uw geneesmiddelen een NSAID is.

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

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het gebruik van pemetrexed moet tijdens de zwangerschap worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het mogelijke risico van het gebruik van pemetrexed tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na de laatste dosering.

### **Borstvoeding**

Als u borstvoeding geeft, moet u dat uw arts vertellen. Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met pemetrexed.

### **Vruchtbaarheid**

Mannen wordt geadviseerd geen kind te verwekken tot en met 3 maanden na behandeling met pemetrexed. 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 Pfizer 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 Pfizer kan ervoor zorgen dat u zich vermoeid voelt. Wees voorzichtig met het besturen van een auto of het bedienen van machines.

### **Pemetrexed Pfizer bevat natrium**

Eén 4 ml injectieflacon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Eén 20 ml injectieflacon bevat ongeveer 54 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout). Dit komt overeen met 2,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Eén 40 ml injectieflacon bevat ongeveer 108 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout). Dit komt overeen met 5,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

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

De dosis Pemetrexed Pfizer bedraagt 500 milligram voor elke vierkante meter van uw lichaamsoppervlak. Uw lengte en gewicht worden gemeten om de oppervlakte van uw lichaam te berekenen. Uw arts zal deze lichaamsoppervlakte gebruiken om de juiste dosis voor u te berekenen. Afhankelijk van uw bloedcelltellingen en uw algemene toestand kan deze dosis worden aangepast of kan de behandeling worden uitgesteld. Een ziekenhuisapotheker, verpleegkundige of arts zal het Pemetrexed Pfizer-concentraat gemengd hebben met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie voordat het aan u wordt toegediend.

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

De toediening van Pemetrexed Pfizer in combinatie met cisplatine:

De arts of ziekenhuisapotheker zal op basis van uw lengte en gewicht de dosis bepalen die u nodig heeft. Cisplatine wordt ook toegediend via infusie in een van uw aders en wordt ongeveer 30 minuten na beëindiging van de infusie van Pemetrexed Pfizer 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 per dag) die u zult moeten innemen op de dag vóór, op de dag van en op de dag na behandeling met Pemetrexed Pfizer. U krijgt dit geneesmiddel om de frequentie en ernst van huidreacties te verminderen die mogelijk gedurende uw behandeling tegen kanker bij u kunnen optreden.

Vitaminesupplementen: Uw arts zal u foliumzuur (een vitamine) of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1.000 microgram) voorschrijven dat u eenmaal per dag via de mond moet innemen, tijdens uw behandeling met Pemetrexed Pfizer. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis Pemetrexed Pfizer. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis Pemetrexed Pfizer blijven gebruiken. U zult ook een injectie met vitamine B12 (1.000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór toediening van Pemetrexed Pfizer en daarna ongeveer om de 9 weken (wat overeenkomt met 3 kuren met Pemetrexed Pfizer). U krijgt vitamine B12 en foliumzuur om de mogelijke toxische effecten van de behandeling tegen kanker te verminderen.

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

- Bij koorts of infectie (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-Johnson-syndroom 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, neus- of mondbloedingen of bloedingen die niet stoppen, rood- 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) (dat kan wijzen op een bloedklonter in de bloedvaten van de longen).

Mogelijke bijwerkingen van pemetrexed zijn:

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

Infectie

Faryngitis (keelontsteking)

Laag aantal neutrofiële 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 neutrofiële 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 aantasting 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 blaren 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. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters 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 vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Infuusoplossing: de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossing met pemetrexed zijn gedurende 24 uur aangetoond bij 2 °C tot 8 °C. 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 (normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C).

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al de ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is pemetrexed. Eén ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 25 mg pemetrexed. Vóór toediening moet het verder worden verdund door een professionele zorgverlener.

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 100 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 500 mg pemetrexed.

Eén injectieflacon van 40 ml concentraat bevat pemetrexed dinatrium, equivalent aan 1.000 mg pemetrexed.

De andere stoffen in dit middel zijn monothioglycerol, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties. Zie rubriek 2 'Pemetrexed Pfizer bevat natrium'.

### **Hoe ziet Pemetrexed Pfizer eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Pemetrexed Pfizer concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze tot bleekgele of groengele oplossing, nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes, in een glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat één injectieflacon van 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml of 1.000 mg/40 ml pemetrexed (als pemetrexed dinatrium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **Fabrikant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

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

#### **BE**

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

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

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

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

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

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

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

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

**NL**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

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

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

---

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

**Instructies voor het gebruik en verwijderen**

1. Maak gebruik van een aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via een intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons met Pemetrexed Pfizer. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Het juiste volume aan pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en moet worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
4. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride en polyolefin-voering. Pemetrexed is incompatibel met diluenten die calcium bevatten, inclusief Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie
5. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes waargenomen worden, mag niet toegediend worden.
6. Pemetrexed-oplossingen zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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