

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

### **Pemetrexed Sandoz® 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 of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

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

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

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

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

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

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

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor gebruik door volwassenen.

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

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

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

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

Neem contact op met uw arts of ziekenhuisapotheker voordat u dit middel toegediend krijgt.

Als u nierproblemen hebt of hebt gehad, dient u met uw arts of ziekenhuisapotheker te praten, aangezien bij u dan mogelijk geen Pemetrexed Sandoz mag worden toegediend.

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

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

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

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

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

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

Het gebruik van Pemetrexed Sandoz is niet van toepassing op 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-steroidale anti-inflammatoire middelen’ (NSAID’s), inclusief geneesmiddelen die zijn gekocht zonder doktersrecept (zoals ibuprofen). Er zijn vele soorten NSAID’s met verschillende werkingsduur. Op basis van de geplande datum van uw infusie met Pemetrexed Sandoz en/of de status van uw nierfunctie, moet uw arts u adviseren over welke geneesmiddelen u kunt gebruiken en wanneer u deze kunt gebruiken. Vraag bij twijfel uw arts of apotheker of één van uw geneesmiddelen een NSAID is.

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

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts.

Het gebruik van Pemetrexed Sandoz dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden. Uw arts zal met u praten over het potentiële risico van het gebruik van Pemetrexed Sandoz tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling met Pemetrexed Sandoz.

#### **Borstvoeding**

Als u borstvoeding geeft, dient u dit aan uw arts te vertellen.

Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met Pemetrexed Sandoz.

### **Vruchtbaarheid**

Mannen worden geadviseerd geen kind te verwekken tot en met 6 maanden na behandeling met Pemetrexed Sandoz. Gedurende de behandeling en tot 6 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 6 maanden na behandeling een kind wil verwekken. Het kan verstandig zijn advies in te winnen over spermaopslag voordat u met uw behandeling begint.

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

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

### **Pemetrexed Sandoz bevat natrium en propyleenglycol**

#### Pemetrexed Sandoz 100 mg (injectieflacon met 4 ml):

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Dit middel bevat 200 mg propyleenglycol per flacon.

#### Pemetrexed Sandoz 500 mg (injectieflacon met 20 ml):

Dit middel bevat 55,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 1000 mg propyleenglycol per flacon.

#### Pemetrexed Sandoz 1000 mg (injectieflacon met 40 ml):

Dit middel bevat 111,2 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 2000 mg propyleenglycol per flacon.

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

Pemetrexed Sandoz mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van chemotherapie bij kanker.

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

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

#### De toediening van Pemetrexed Sandoz in combinatie met cisplatine:

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

Doorgaans krijgt u om de 3 weken een infuus.

#### Aanvullende medicatie:

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

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

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

##### Mogelijke bijwerkingen van Pemetrexed Sandoz kunnen zijn:

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

- Laag aantal witte bloedcellen
- Laag hemoglobinegehalte (anemie)
- Laag aantal bloedplaatjes
- Diarree
- Overgeven
- Pijn, roodheid, zwelling of wondjes in de mond

- Misselijkheid
- Vermindering van de eetlust
- Vermoeidheid
- Huiduitslag
- Haaruitval
- Verstopping (obstipatie)
- Gevoelsverlies
- Nieren: abnormale bloedtesten

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

- Allergische reactie: huiduitslag/branderig of tintelend gevoel
- Infectie waaronder sepsis
- Koorts
- Uitdroging
- Nierfalen
- Irritatie van de huid en jeuk
- Pijn op de borst
- Spierzwakte
- Conjunctivitis (oogontsteking)
- Maagklachten
- Pijn in de buik
- Smaakverandering
- Lever: abnormale bloedtesten
- Tranende ogen
- Verhoogde huidpigmentatie

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

- Acut nierfalen
- Versnelde hartslag
- Ontsteking van de binnenkant van de slokdarm gemeld bij Pemetrexed Sandoz/bestralingstherapie
- Colitis (ontsteking van de binnenkant van de dikke darm, die gepaard kan gaan met een bloeding van de darmen of het poepgat.
- Interstitiële pneumonitis (ontsteking van de longblaasjes)
- Oedeem (overmatig vocht in het lichaamweefsel dat zwelling veroorzaakt)
- Sommige patiënten hebben een hartaanval, beroerte of een mini-beroerte ervaren terwijl ze Pemetrexed Sandoz kregen toegediend, in de meeste gevallen in combinatie met een andere behandeling tegen kanker
- Pancytopenie - een combinatie van lage aantallen witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes
- Stralingspneumonitis (ontsteking van de longblaasjes geassocieerd met stralingstherapie) kan voorkomen bij patiënten die ook zijn bestraald vóór, gedurende of na hun behandeling met Pemetrexed Sandoz
- Pijn, lage temperatuur en verkleuring van extremiteiten (armen en/of benen) zijn gemeld
- Bloedpropen in de bloedvaten van de long (longembolie)

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Radiation recall (een huiduitslag zoals bij ernstige zonverbranding) die kan ontstaan op huid die eerder is blootgesteld aan radiotherapie, dagen tot jaren na de bestraling
- Huidblaasjes (blaasvormige huidaanandoeningen) - waaronder Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse
- Door het immuunsysteem beïnvloede hemolytische anemie (afbraak van rode bloedlichaampjes)

- onder invloed van antilichaam)
- Hepatitis (ontsteking van de lever)
  - Anafylactische shock (ernstige allergische reactie)

**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Zwelling van de onderste ledematen met pijn en roodheid
- Verhoogde aanmaak van urine
- Dorst en meer water drinken
- Hypernatriëmie – verhoogde concentratie natrium in het bloed
- Ontsteking van de huid, voornamelijk van de onderste ledematen met zwelling, pijn en roodheid

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

Overleg 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 of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

### Ongeopende injectieflacon

Bewaar niet boven 25°C. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

### Na eerste opening

#### *100 mg injectieflacon*

Het product moet onmiddellijk gebruikt worden. Alle ongebruikte porties moeten weggegooid worden.

#### *500 mg injectieflacon en 1000 mg injectieflacon*

De chemische en fysische stabiliteit (houdbaarheid) van het product is aangetoond gedurende 7 dagen wanneer het bij 2°C tot 8°C en beschermd van licht bewaard wordt.

Vanwege kans op besmetting met ziekteverwerkers moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijd tijdens gebruik en de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities (bereiding waarbij de kans op besmetting van de oplossing zo klein mogelijk is).

### Na verdunning

#### *100 mg injectieflacon*

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond gedurende 3 dagen bij 2°C tot 8°C en beschermd van licht.

*500 mg injectieflacon en 1000 mg injectieflacon*

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond gedurende 7 dagen op kamertemperatuur beschermd van licht en voor 14 dagen bij 2°C tot 8°C beschermd van licht.

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 en is normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie/oplossing heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

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

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

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

De werkzame stof in dit middel is pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Elke 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Elke injectieflaconflacon met 4 ml bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Elke injectieflacon met 20 ml bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

Elke injectieflacon met 40 ml bevat 1000 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium hemipentahydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumthiosulfaat (E 539), propyleenglycol (E 1520), zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (E 524) (voor aanpassing van de pH), water voor injecties.

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

Pemetrexed Sandoz is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een heldere, kleurloze tot gele of geelgroenige oplossing. De oplossing bevat vrijwel geen deeltjes.

Pemetrexed Sandoz is verpakt in een type I glazen injectieflacon met bromobutyl rubber stop en aluminium krimpfolie met lichtblauwe plastic flip-off dop.

Elke injectieflacon bevat 4 ml, 20 ml of 40 ml concentraat voor oplossing voor infusie.  
Elke verpakking bevat 1 injectieflacon (voorzien of niet voorzien van een beschermhuls).

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

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

Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH Almere, Nederland

#### **Fabrikant**

EBEWE Pharma Ges.m.H. Nfg.KG

Mondseestrasse 11  
4866 Unterach am Attersee  
Oostenrijk

**Dit geneesmiddel is in het register ingeschreven onder:**

Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie – RVG 125258

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

Oostenrijk:	Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
België:	Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Bulgarije:	Пеметрексед Сандоз 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Denemarken:	Pemetrexed Hexal
Griekenland:	Pemetrexed/EBEWE 25mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Spanje:	Pemetrexed Ebewe 25mg/ml concentrado para solución para perfusión
Finland:	Pemetrexed Hexal 25 mg/ml Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Frankrijk:	Pemetrexed GNR 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Ierland:	Pemetrexed Rowex 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
IJsland:	Pemetrexed Hexal 25 mg/ml Konzentrat til infusionsvæske, opløsning
Italië:	Pemetrexed Sandoz BV
Litouwen:	Pemetrexed Ebewe 25mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Nederland:	Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
Noorwegen:	Pemetrexed Hexal
Polen:	Pemetrexed Sandoz
Portugal:	Pemetrexedo Sandoz
Roemenië:	Pemetrexed Sandoz 25mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Zweden:	Pemetrexed Hexal 25 mg/ml Konzentrat till infusionsvätska, lösning
Slovenië:	Pemetreksed Sandoz 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juli 2020.**

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

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering.

***Pemetrexed-oplossingen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften voor cytotoxische middelen te worden vernietigd.***

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Pemetrexed Sandoz. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Het juiste volume aan geconcentreerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) of met glucoseoplossing 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel), en te 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 met polyolefin-voering.

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

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

#### Toezicht

Patiënten die pemetrexed krijgen toegediend, moeten vóór elke dosis gemonitord worden met een volledig bloedbeeld, waaronder een differentiële telling van witte bloedcellen (WCC) en aantal bloedplaatjes. Voorafgaand aan elke toediening van de chemotherapie, moeten bloedchemietests worden verzameld om de nier- en leverfunctie te evalueren. Voorafgaand aan elke cyclus chemotherapie moeten patiënten de volgende waarden halen: absoluut aantal neutrofielen (ANC)  $\geq$  1500 cellen/mm<sup>3</sup> en bloedplaatjes  $\geq$  100 000 cellen/mm<sup>3</sup>.

Creatinineklaring moet  $\geq$  45 ml/min zijn.

Het totale gehalte van bilirubine moet  $\leq$  1,5 keer de bovengrens van normaal bedragen.

Alkalinefosfatase (AP), aspartaataminotransferase (AST of SGOT) en alanine-aminotransferase (ALT of SGPT) moeten  $\leq$  3 keer de bovengrens van normaal zijn. Alkalinefosfatase, AST en ALT  $\leq$  5 keer de bovengrens van normaal is aanvaardbaar als de lever betrokken is bij de tumor.

#### Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen bij de start van een volgende cyclus moeten worden gebaseerd op de hematologische dalwaarde of maximale niet-hematologische toxiciteit van de vorige behandelingscyclus. De behandeling kan worden uitgesteld om voldoende tijd voor herstel toe te laten. Na herstel moeten patiënten opnieuw worden behandeld volgens de richtlijnen in tabel 1, 2 en 3, die van toepassing zijn voor Pemetrexed Sandoz, gebruikt als monotherapie of in combinatie met cisplatine.

**Tabel 1. Tabel met doseringsaanpassing voor Pemetrexed Sandoz (als monotherapie of in combinatie) en cisplatine - Hematologische toxiciteiten**

Dieptepunt ANC $<$ 500/mm <sup>3</sup> en dieptepunt bloedplaatjes $\geq$ 50 000/mm <sup>3</sup>	75% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Dieptepunt bloedplaatjes $<$ 50 000/mm <sup>3</sup> onafhankelijk van het dieptepunt voor ANC	75% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Dieptepunt bloedplaatjes $<$ 50 000/mm <sup>3</sup> met bloeding <sup>a</sup> onafhankelijk van het dieptepunt voor ANC	50% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
<sup>a</sup> Deze criteria voldoen aan de definitie van $\geq$ CTC graad 2 bloeding van de vaak voorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998).	

Als patiënten niet-hematologische toxiciteiten  $\geq$  graad 3 ontwikkelen (exclusief neurotoxiciteit), moet Pemetrexed Sandoz worden onderbroken tot verbetering tot minder dan of gelijk aan de waarde van vóór de behandeling van de patiënt. De behandeling moet worden voortgezet volgens de richtlijnen in tabel 2.

	<b>Dosis pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Elke toxiciteit van graad 3 of 4, behalve mucositis	75% van de vorige dosis	75% van de vorige dosis
Alle gevallen van diarree die ziekenhuisopname vereist (ongeacht graad) of diarree van graad 3 of 4	75% van de vorige dosis	75% van de vorige dosis
Mucositis van graad 3 of 4	50% van de vorige dosis	100% van de vorige dosis

<sup>a</sup> Vaak voorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)  
<sup>b</sup> Exclusief neurotoxiciteit

In het geval van neurotoxiciteit wordt de aanbevolen dosisaanpassing voor Pemetrexed Sandoz en cisplatine gedocumenteerd in tabel 3. Patiënten moet stoppen met de behandeling als neurotoxiciteit van graad 3 of 4 wordt waargenomen.

<b>CTC<sup>a</sup> Graad</b>	<b>Dosis pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% van de vorige dosis	100% van de vorige dosis
2	100% van de vorige dosis	50% van de vorige dosis

<sup>a</sup> Vaak voorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

De behandeling met Pemetrexed Sandoz moet worden gestaakt als een patiënt hematologische of niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of 4 ervaart na 2 dosisverminderingen of onmiddellijk als neurotoxiciteit van graad 3 of 4 wordt waargenomen.

#### *Ouderen*

In klinische studies was er geen aanwijzing dat patiënten van 65 jaar of ouder een verhoogd risico lopen op bijwerkingen vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar. Er zijn geen dosisverlagingen nodig buiten deze die worden aanbevolen voor alle patiënten.

*Patiënten met een nierfunctiestoornis* (standaard Cockcroft en Gault-formule of glomerulaire filtratiesnelheid gemeten met de Tc99m DPTA serumklaringmethode)

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden via de nieren. In klinische studies hadden patiënten met een creatinineklaring van  $\geq$  45 ml/min geen dosisaanpassingen nodig buiten deze die worden aanbevolen voor alle patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min. Daarom wordt het gebruik van pemetrexed niet aanbevolen.

*Patiënten met leverfunctiestoornissen*

Er werd geen verband waargenomen tussen AST (SGOT), ALT (SGPT) of totaal bilirubine en pemetrexed-farmacokinetiek. Patiënten met leverinsufficiëntie, zoals bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal en/of aminotransferase > 3,0 keer de bovengrens van normaal (levermetastasen zijn afwezig) of > 5,0 keer de bovengrens van normaal (levermetastasen zijn aanwezig), werden niet specifiek onderzocht.