SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed BioOrganics 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexed diarginine)

Eén injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed diarginine).
Eén injectieflacon met 20 ml concentraat bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed diarginine).
Eén injectieflacon met 40 ml concentraat bevat 1000 mg pemetrexed (als pemetrexed diarginine).

Hulpstof met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 140 mg propyleenglycol in elke injectieflacon van 4 ml, wat overeenkomt met 35 mg/ml.
Dit geneesmiddel bevat 700 mg propyleenglycol in elke injectieflacon van 20 ml, wat overeenkomt met 35 mg/ml is.
Dit geneesmiddel bevat 1400 mg propyleenglycol in elke injectieflacon van 40 ml, wat overeenkomt met 35 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Helder, kleurloos tot licht geel tot bruin, bruingeel of groengele oplossing.
De pH van het concentraat ligt tussen de 8,3 and 9,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Pemetrexed BioOrganics in combinatie met cisplatine

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

Pemetrexed BioOrganics als enkelvoudig agens

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

Regime van voorafgaande medicatie

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

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

Monitoring

Patiënten die pemetrexed krijgen toegediend, dienen vóór elke dosis te worden gecontroleerd met een complete bloedtelling, inclusief een differentiële witte bloedceltelling (WBT) en plaatjestelling. Voorafgaand aan elke toediening van chemotherapie moet de bloedsamenstelling worden onderzocht om de nier- en leverfunctie te beoordelen. Vóór het begin van elke chemotherapiecyclus moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) dient ≥ 1500 cellen/mm^3 en de plaatjesconcentratie dient ≥ 100000 cellen/mm^3 te zijn. De creatinineklaring dient ≥ 45 ml/min te zijn.

Totaal bilirubine dient ≤ 1,5 keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase (AF), aspartaataminotransferase (ASAT of SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT of SGPT) dienen ≤ 3 keer de

bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase, ASAT en ALAT ≤ 5 keer de bovengrens van normaal is aanvaardbaar als de lever bij de tumor betrokken is.

Dosisaanpassingen

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

Tabel 1 - Dosisaanpassingstabel voor Pemetrexed BioOrganics (als enkelvoudig agens of in combinatie)	
Laagste ANC < 500 /mm^3 en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50,.000 /mm^3	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed BioOrganics als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie < 50,000 /mm^3 ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel Pemetrexed BioOrganics als cisplatine)
Laagste plaatjesconcentratie <50,000 /mm^3 met bloeding[a], ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel Pemetrexed BioOrganics als cisplatine)

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

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

Tabel 2 - Dosisaanpassingstabel voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine - Niet-hematologische toxiciteit [a, b]		
	Dosis pemetrexed (mg/m^2)	Dosis cisplatine (mg/m^2)
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

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; v2.0; NCI 1998).
[b] Met uitzondering van neurotoxiciteit

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

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 ≥ 45 ml/min geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pemetrexed bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 45 ml/min; derhalve wordt het gebruik van pemetrexed niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

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

Pemetrexed BioOrganics is voor intraveneus gebruik. Pemetrexed BioOrganics dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van iedere cyclus van 21 dagen. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voorde werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm^3 en de plaatjesconcentratie naar ≥ 100,000 cellen/mm^3 is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

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

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

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

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dienen af te zien van het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), zoals ibuprofen, en acetylsalicylzuur (> 1,3 g per dag) gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).
Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die in aanmerking komen voor therapie met pemetrexed dient het gebruik van NSAID's met een lange eliminatiehalfwaardetijd onderbroken te worden gedurende tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses te worden vermeden gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4).
In afwezigheid van gegevens met betrekking tot mogelijke interactie met NSAID's die een langere halfwaardetijd hebben, zoals piroxicam of rofecoxib, dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie te worden onderbroken gedurende tenminste 5 dagen vóór, op de dag van en tenminste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdige toediening van NSAID's noodzakelijk is, dienen patiënten nauwkeurig gemonitord te worden op toxiciteit, in het bijzonder op myelosuppressie en gastrointestinale toxiciteit.

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

Borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt: Zeer vaak (≥1/10), Vaak (≥1/100 tot <1/10), Soms (≥1/1,000 tot <1/100), Zelden (≥1/10.000, <1/1,000). Zeer zelden ≤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 (ALIMTA vs. docetaxel), JMDB (ALIMTA en cisplatine versus GEMZAR en cisplatine), JMCH (ALIMTA 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	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie[a] Faryngitis	Sepsis[b]			Dermohypo-dermitis	
Bloed- en Lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd haemoglobine	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Autoimmune haemolytische anaemie		
Immuun		Overgevoeligheid		Anaphylac-		

systeem aandoeningen				tische shock		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Kerato-conjunctivitis sicca Ooglidoedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hart-aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventri-culaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere Ischemie[c]			
Ademhalings-stelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële Pneumonitis[bd]			
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarm-bloeding Darm-perforatie Oesofagitis Colitis[e]			
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogd alanine-transferase Verhoogd aspartaat-transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag Huid-afschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens-Johnson syndroom[b] Toxische epidermale necrolyse[b] Pemphigus Dermatitis Bulleuze	

					dermatitits Erythemateus Oedeem[f] Pseudo-cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verlaagde Creatinine-klaring, Verhoogd Bloed-creatinine[e]	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratie-snelheid				Nefrogene diabetes insipidus tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvlies-ontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma-glutamyltransferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Bestralings-oesofagitis, Bestralings-pneumonitis	Recall fenomeen		

[a] met en zonder neutropenie
[b] in sommige gevallen fataal
[c] soms leidend tot necrose van extremiteiten
[d] met respiratoire insufficiëntie
[e] alleen waargenomen in combinatie met cisplatine
[f] voornamelijk in de onderste ledematen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Foliumzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

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

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

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant 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).

<u>Klinische werkzaamheid</u>

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

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

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

	Gerandomiseerde en behandelde patiënten	Volledig gesupplementeerde patiënten

Werkzaamheidsparameter	Pemetrexed/ cisplatine (N = 226)	Cisplatine (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatine (N = 168)	Cisplatine (N = 163)
Mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log rank p-waarde[a]	0,020		0,051	
Mediane tijd tot tumorprogressie (maanden) (95%-BI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log rank p-waarde [a]	0,001		0,008	
Tijd tot behandelingsfalen (maanden) (95%-BI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log rank p-waarde [a]	0,001		0,001	
Totale responspercentage [b] (95%-BI)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
Fisher's exacte p-waarde [a]	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval
[a] p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.
[a] In de pemetrexed/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (n = 225) en volledig gesupplementeerd (n = 167)

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

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

<u>NSCLC, tweedelijnsbehandeling</u>

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

Beperkte klinische data uit een aparte gerandomiseerde, Fase 3, gecontroleerde studie, suggereren dat de werkzaamheid (totale overleving, progressievrije overleving) van pemetrexed gelijk is tussen patiënten die

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevingsduur (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan (m)	8,3	7,9
• 95%-BI voor mediaan	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• HR	0,99	
• 95%-BI voor HR	(0,82 - 1,20)	
• Non-inferiority p-waarde (HR)	0,226	
Progressievrije overleving (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan	2,9	2,9
• HR (95%-BI)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Tijd tot behandelingsfalen (TTTF - maanden)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediaan	2,3	2,1
• HR (95%-BI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Respons (n: gekwalificeerd voor respons)	(n = 264)	(n = 274)
• Responspercentage (%) (95%-BI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stabiele ziekte (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, eerstelijnsbehandeling

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

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

Progressievrije overleving (PFS) en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediaan PFS was 4,8 maanden voor Pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepast hazard ratio 1,04; 95% BI 0,94-1,15), en totaal responspercentage was 30,6% (95% BI 27,3- 33,9) voor pemetrexed plus cisplatine versus 28,2% (95% BI 25,0-31,4) voor gemcitabine plus cisplatine.
PFS data werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijk review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

Tabel 7.Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns

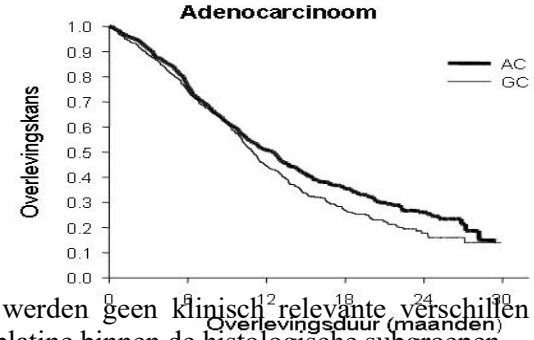
niet-kleincellig longcarcinoom - ITT-populatie en histologische subgroepen.

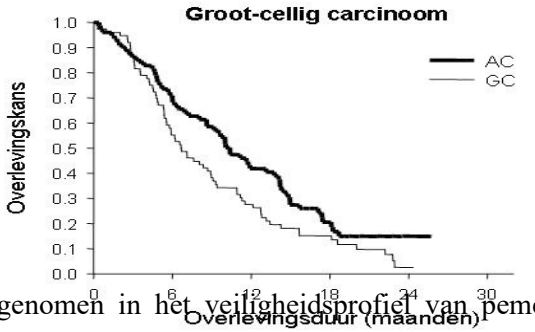
ITT-populatie en histologische subgroepen	**Mediane totale overleving in maanden (95% BI)**				**Aangepast hazard ratio (HR) (95% BI)**	**Superioriteit p-value**
	Pemetrexed + cisplatine		gemcitabine + cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	n=862	10,3 (9,6 - 10,9)	n =863	0,94[a] (0,84 - 1,05)	0,259
Adenocarcinoom (N=847)	12,6 (10,7 - 13,6)	n =436	10,9 (10,2 - 11,9)	n =411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Groot-cellig (N=153)	10,4 (8,6 - 14,1)	n =76	6,7 (5,5 - 9,0)	n =77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Overig (N=252)	8,6 (6,8 - 10,2)	n =106	9,2 (8.1 - 1,.6)	n =146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Plaveiselcel (N=473)	9,4 (8,4 - 10,2)	n =244	10.8 (9,5 - 12,1)	n =229	1,3 (1,00-1,51)	0,050

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

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

Kaplan Meier plots van totale overleving per histologie





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

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

NSCLS, onderhoudsbehandeling

<u>JMEN</u>

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3 studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC (Best Supportive Care, beste ondersteunende zorg) (n=441) met die van placebo plus BSC (n=222) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) 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 geïncludeerde patiënten hadden een ECOG-scorestatus 0 of 1. Patiënten ontvingen onderhoudsbehandeling totdat progressie van de ziekte optrad. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de randomisatietijd na voltooiing van de eerstelijns(inductie)therapie. Patiënten ontvingen gemiddeld 5 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 3,5 placebokuren. Een totaal van 213 patiënten (48,3%) voltooide ≥ 6 en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 10 behandelingskuren met pemetrexed.

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

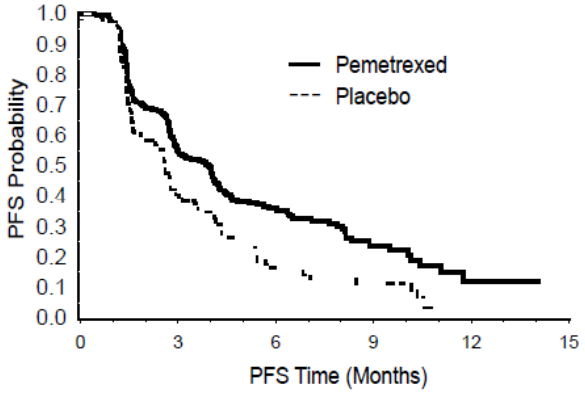
In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (n=430, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8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

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

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

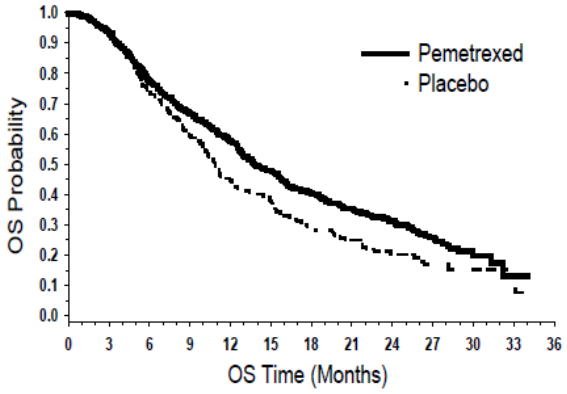
JMEN: Kaplan Meier plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving van pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend
plaveiselcelhistologie:

Progressievrije overleving



Progressievrije overlevingstijd (maanden)

Totale overleving



Overlevingstijd (maanden)

PARAMOUNT

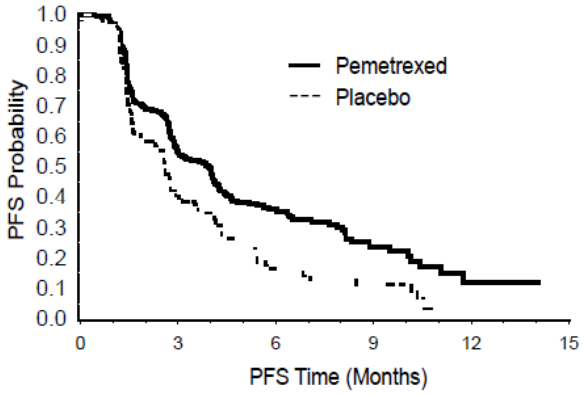
Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van continuation maintenance behandeling met pemetrexed plus BSC (n=359) met die van placebo plus BSC (n=180) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie die geen progressie vertoonden na 4 kuren eerstelijnscombinatietherapie van pemetrexed met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling, werden 539 patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed of placebo. Van de gerandomiseerde patiënten had 44,9% een complete/partiële respons op pemetrexed plus inductie met cisplatine en 51,9% had een respons van stabiele ziekte. Patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling moesten een ECOG performancestatus hebben van 0 tot 1. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling was 2,96 maanden in zowel de pemetrexed-arm als in de placebo-arm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van progressie van de ziekte. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd van randomisatie na voltooiing van de eerstelijns (inductie) behandeling. Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten ≥6 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren Pemetrexed betekent.

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

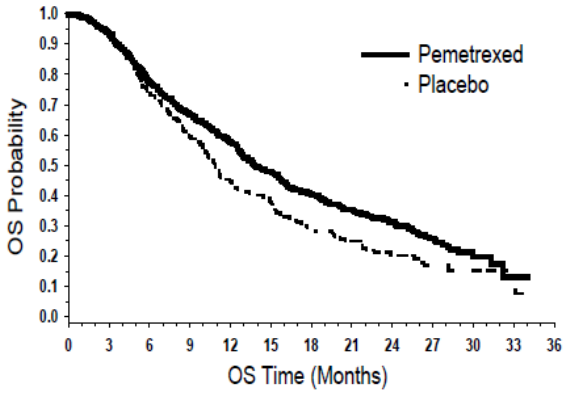
Na inductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI=0,64-0,96, p=0,0195). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse waren in de pemetrexed-arm 28,7%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

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

Progressievrije overleving



Totale overleving



De Pemetrexed BioOrganics onderhoudsveiligheidsprofielen van de twee studies JMEN en PARAMOUNTwaren gelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

transporter3). De totale systemische klaring van pemetrexed is 91,8 ml/min en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig (19,3%). De totale systemische blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculaire vitamine-B_{12}-supplementen hebben geen effect op de farmacokinetiek van pemetrexed.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toediening van pemetrexed bij mannelijke muizen resulteerde in reproductieve toxiciteit gekenmerkt door verminderde vruchtbaarheidscijfers en testikelatrofie. In een studie die werd uitgevoerd bij beagle honden zijn bij een intraveneuze bolus injectie gedurende 9 maanden bevindingen gedaan in de testikels van de honden (degeneratie/necrose van het zaad geleidend epitheel). Dit wijst erop dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.
Pemetrexed was niet mutageen bij de *in vitro* chromosoomaberratie-test in ovariumcellen van de Chinese hamster of bij de Ames-test. Pemetrexed is clastogeen gebleken bij de *in vivo* micronucleus-test bij de muis.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-Arginine
L-Cysteine
Propyleenglycol
Citroenzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Pemetrexed BioOrganics bevat L-Arginine als hulpstof. L-Arginine is onverenigbaar met cisplatin en resulteert in een vermindering van cisplatin. Dit medicijn mag niet gemengd worden met andere medicijnen.

Intraveneuze infuuslijnen dienen na toediening van Pemetrexed BioOrganics te worden gespoeld.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
24 maanden (100 mg/4ml)
36 maanden (500mg/20ml)
36 maanden (1000 mg/40 ml)

Verdunde oplossing
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossingen met pemetrexed zijn aangetoond gedurende 24 uur op gekoelde temperatuur (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 (niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C).

Bewaren ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet bewaren in de vriezer.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pemetrexed BioOrganics wordt geleverd in Type I glazen injectieflacon die 4ml, 20 ml of 40 ml concentraat bevat. De injectieflacons worden gesloten met een rubberen stop (broombutyl), een verzegeling en dop.

Een injectieflacon van 4 ml concentraat (ivoorkleurige dop) bevat 100 mg pemetrexed (*als pemetrexed diarginine*).

Een injectieflacon van 20 ml concentraat (blauwe dop) bevat 500 mg pemetrexed (*als pemetrexed diarginine)*

Een injectieflacon van 40 ml concentraat (groene dop) bevat 1000 mg pemetrexed (*als pemetrexed diarginine)*

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons pemetrexed. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken. Elke injectieflacon bevat een oplossing met 25 mg/ml pemetrexed.

3. Het geschikte volume van de pemetrexed-oplossing moet worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% dextrose-oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en 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 niet worden toegediend.

6. Pemetrexed-oplossingen zijn alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische middelen.

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

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

BioOrganics BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

Pemetrexed BioOrganics 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie – RVG 120310

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 13 oktober 2022.