

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

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

Hulpstof met bekend effect

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2,78 mg (0,12 mmol) natrium.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg propyleenglycol.

Elke flacon met 4 ml bevat 11,12 mg (0,5 mmol) natrium, overeenkomend met 0,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke flacon met 4 ml bevat 200 mg propyleenglycol.

Elke flacon met 20 ml bevat 55,6 mg (2,4 mmol) natrium, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke flacon met 20 ml bevat 1000 mg propyleenglycol.

Elke flacon met 40 ml bevat 111,2 mg (4,8 mmol) natrium, overeenkomend met 6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke flacon met 40 ml bevat 2000 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot gele of groengele oplossing.

Oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat.

De pH van het concentraat is 8,0 - 9,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne pleuraal mesotheliom

Pemetrexed Sandoz in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van chemotherapienaïeve patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesotheliom.

Niet-kleincellige longkanker

Pemetrexed Sandoz in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker anders dan dominante plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

Pemetrexed Sandoz is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker anders dan dominante plaveiselcelhistologie bij patiënten wiens ziekte niet onmiddellijk na de op platina gebaseerde chemotherapie verergerd is (zie rubriek 5.1).

Pemetrexed Sandoz is geïndiceerd als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker anders dan dominante plaveiselcelhistologie (zie rubriek 5.1).

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pemetrexed Sandoz mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van anti-kankerchemotherapie.

Dosering

Pemetrexed Sandoz in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis pemetrexed is 500 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA) toegediend als een intraveneuze infusie in de loop van 10 minuten op de eerste dag van elke cyclus van 21 dagen. De aanbevolen dosis cisplatine is 75 mg/m² BSA, geïnfuseerd gedurende twee uur, ongeveer 30 minuten na voltooiing van de pemetrexed-infusie op de eerste dag van elke cyclus van 21 dagen. Patiënten moeten voldoende anti-emetische behandeling en passende hydratatie krijgen voorafgaand aan en/of na toediening van cisplatine (zie ook de samenvatting van de productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

Pemetrexed Sandoz als monotherapie

Bij patiënten die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker na voorafgaande chemotherapie, is de aanbevolen dosis pemetrexed 500 mg/m² BSA toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke cyclus van 21 dagen.

Pre-medicatieregime

Om de incidentie en ernst van huidreacties te verminderen, moet een corticosteroïde worden toegediend op de dag voorafgaand aan, op de dag van, en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïde 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 multivitamine met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) innemen. Men moet ten minste vijf dosissen foliumzuur innemen tijdens de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed, en de dosering moeten verdergaan tijdens de behandeling en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed. Patiënten moeten ook een intramusculaire injectie vitamine B₁₂ (1000 microgram) krijgen in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en eens per drie cycli daarna. Volgende vitamine B₁₂-injecties kunnen worden toegediend op dezelfde dag als pemetrexed.

Toezicht

Patiënten die pemetrexed krijgen, moeten voor 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) ≥ 1500 cellen/mm³ en bloedplaatjes $\geq 100\ 000$ cellen/mm³.

Creatinineklaring moet ≥ 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) moet ≤ 3 keer de bovengrens van normaal zijn. Alkalinefosfatase, AST en ALT ≤ 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 ³ en dieptepunt bloedplaatjes ≥ 50000 /mm ³	75% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Dieptepunt bloedplaatjes < 50000 /mm ³ onafhankelijk van het dieptepunt voor ANC	75% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Dieptepunt bloedplaatjes < 50000 /mm ³ met bloeding ^a onafhankelijk van het dieptepunt voor ANC	50% van de vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)

^a 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 voor de behandeling van de patiënt. De behandeling moet worden voortgezet volgens de richtlijnen in tabel 2.

Tabel 2. Tabel met doseringsaanpassing voor Pemetrexed Sandoz (als monotherapie of in combinatie) en cisplatine - Niet-hematologische toxiciteiten ^{a, b}		
	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
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 de 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

^a Vaak voorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Exclusief neurotoxiciteit

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

Tabel 3. Tabel met doseringsaanpassing voor Pemetrexed Sandoz (als monotherapie of in
--

combinatie) en cisplatine - Neurotoxiciteit		
CTC^a Graad	Dosis pemetrexed (mg/m²)	Dosis cisplatine (mg/m²)
0-1	100% van de vorige dosis	100% van de vorige dosis
2	100% van de vorige dosis	50% van de vorige dosis

^aVaak voorkomende toxiciteitscriteria van het National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

De behandeling met Pemetrexed Sandoz moet worden gestaakt als een patiënt gelijk welke 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.

Speciale patiëntengroepen

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.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van pemetrexed in de pediatrie voor maligne pleuraal mesothelioom en niet-kleincellige longkanker.

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 vereisten patiënten met creatinineklaring van ≥ 45 ml/min geen dosisaanpassingen 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 (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Er werd geen verband waargenomen tussen de farmacokinetiek van AST (SGOT), ALT (SGPT) of totaal bilirubine en pemetrexed. 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.

Wijze van toediening

Pemetrexed Sandoz is voor intraveneus gebruik na verdunning.

Pemetrexed Sandoz moet worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke cyclus van 21 dagen. Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van Pemetrexed Sandoz en voor instructies over verdunning van het geneesmiddel 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 hulpstof(fen).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdig vaccin voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken, zoals die zich manifesteert door neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten moeten onder toezicht worden gehouden op myelosuppressie tijdens de behandeling en pemetrexed mag niet worden toegediend aan patiënten tot het absoluut aantal neutrofielen (ANC) terugkeert naar ≥ 1500 cellen/mm³ en het aantal bloedplaatjes terug naar $\geq 100\ 000$ cellen/mm³. Dosisbeperkingen voor daaropvolgende cycli zijn gebaseerd op het dieptepunt voor ANC, het aantal bloedplaatjes en de maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen in de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Minder toxiciteit en vermindering van hematologische en niet-hematologische toxiciteiten van graad 3/4 zoals neutropenie, febriële neutropenie en infectie met neutropenie van graad 3/4 werden gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂ werd toegediend. Daarom moeten alle met pemetrexed behandelde patiënten worden opgedragen om foliumzuur en vitamine B₁₂ als profylactische maatregel in te nemen om de behandelingsgerelateerde toxiciteit te verminderen (zie rubriek 4.2).

Huidreacties werden gemeld bij patiënten die niet eerder behandeld werden met een corticosteroïde. Voorbehandeling met dexamethason (of equivalent) kan de incidentie en ernst van huidreacties verminderen (zie rubriek 4.2).

Een onvoldoende aantal patiënten werd onderzocht met een creatinineklaring minder dan 45 ml/min. Daarom 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 vermijden om niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), zoals ibuprofen en acetylsalicylzuur (> 1,3 g per dag), in te nemen 2 dagen voor, 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 de behandeling met pemetrexed, moeten NSAID's met lange eliminatiehalfwaardetijden worden gestaakt, ten minste 5 dagen voorafgaand aan, op de dag van, en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige niervooralen, waaronder acuut nierfalen, werden gemeld met pemetrexed alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Veel van de patiënten bij wie deze plaatsvonden, hadden onderliggende risicofactoren voor de ontwikkeling van niervooralen, waaronder uitdroging of bestaande hypertensie of diabetes. Nefrogene diabetes insipidus en renale tubulaire necrose werden ook gemeld in een post-marketingkader met pemetrexed alleen of met andere chemotherapeutische middelen. De meeste van deze voorvallen verdwenen na stopzetting van pemetrexed. Patiënten dienen regelmatig onder toezicht worden gehouden op acute tubulaire necrose, verminderde nierfunctie en tekenen en symptomen van nefrogene diabetes insipidus (bv. hypernatriëmie).

Het effect van vloeistof in andere ruimten, zoals pleura-effusie of ascites, op pemetrexed is niet volledig gedefinieerd. Een fase 2-studie van pemetrexed bij 31 patiënten met solide tumoren met stabiele vloeistof in andere ruimten toonde geen verschil aan in pemetrexed-dosis genormaliseerde plasmaconcentraties of klaring in vergelijking met patiënten zonder vloeistofophoping in andere ruimten. Drainage van vloeistofophoping in andere ruimten voorafgaand aan de behandeling met pemetrexed moet worden overwogen, maar is mogelijk niet noodzakelijk.

Omwille van de gastro-intestinale toxiciteit van pemetrexed dat toegediend werd in combinatie met cisplatine, werd ernstige uitdroging waargenomen. Daarom moeten patiënten voldoende anti-emetische behandeling en passende hydratatie krijgen voor en/of na de behandeling.

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct en cerebrovasculaire gebeurtenissen, werden zelden gemeld tijdens klinische studies met pemetrexed, meestal in combinatie met andere cytotoxische middelen. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen werden waargenomen, hadden reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.8).

Een immuundepressieve status komt vaak voor bij kankerpatiënten. Als gevolg daarvan wordt gelijktijdig gebruik van levend verzwakte vaccins niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Pemetrexed kan genetische schadelijke effecten hebben. Seksueel volwassen mannen worden aangeraden geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden daarna. Contraceptieve maatregelen of onthouding worden aanbevolen. Omwille van de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed tot onherstelbare onvruchtbaarheid zou leiden, worden mannen aangeraden om begeleiding in te roepen inzake spermaopslag voorafgaand aan het begin van de behandeling.

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

Gevallen van bestralingspneumonitis werden gemeld bij patiënten die ofwel voor, tijdens of na de behandeling met pemetrexed werden behandeld met bestraling. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan deze patiënten en men moet voorzichtig zijn met het gebruik van andere voor bestralingssensibiliserende middelen.

Gevallen van bestralings-recall werden gemeld bij patiënten die weken of jaren eerder radiotherapie kregen.

Pemetrexed Sandoz 100 mg (flacon met 4 ml)

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg (flacon met 20 ml)

Dit geneesmiddel bevat 55,6 mg natrium per flacon, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 1000 mg propyleenglycol per flacon.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg (flacon met 40 ml)

Dit geneesmiddel bevat 111,2 mg natrium per flacon, overeenkomend met 6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 2000 mg propyleenglycol per flacon.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd tubulair via de nier uitgescheiden en in mindere mate door glomerulaire filtratie. Gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen (bv. aminoglycoside, lisdiuretica, platinabevattende verbindingen, ciclosporine) kan mogelijk leiden tot vertraagde klaring van pemetrexed. Deze combinatie moet met voorzichtigheid worden gebruikt. Indien nodig moet de creatinineklaring nauwlettend gecontroleerd worden.

Gelijktijdige toediening van pemetrexed met OAT3-remmers (organische aniontransporter 3) (bv. probenecide, penicilline, protonpompremmers (PPI's)) resulteert in vertraagde klaring van pemetrexed. Men moet voorzichtig zijn als deze geneesmiddelen worden gecombineerd met pemetrexed.

Bij patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 80 ml/min) kunnen hoge dosissen niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's, zoals ibuprofen > 1600 mg/dag) en acetylsalicylzuur aan hogere dosis (\geq 1,3 g per dag) de eliminatie van pemetrexed verminderen en kunnen daardoor ook het

optreden van bijwerkingen door pemetrexed verhogen. Men moet daarom voorzichtig zijn bij het gelijktijdig toedienen van pemetrexed en hogere dosissen NSAID's of acetylsalicylzuur aan patiënten met normale functie (creatinineklaring ≥ 80 ml/min).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min), moet gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bv. ibuprofen) of acetylsalicylzuur aan hogere dosis worden vermeden 2 dagen voor, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4).

Bij gebrek aan gegevens over mogelijke interactie met NSAID's met langere halfwaardetijden zoals piroxicam of rofecoxib moet de gelijktijdige toediening van pemetrexed bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie worden gestaakt gedurende minstens 5 dagen voorafgaand aan, op de dag van en minstens 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdige toediening van NSAID's noodzakelijk is, moeten patiënten gecontroleerd worden op toxiciteit, vooral myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit.

Pemetrexed ondergaat beperkt levermetabolisme. Resultaten van *in vitro* studies met menselijke levermicrosomen geven aan dat van pemetrexed niet voorspeld wordt dat het leidt tot klinisch significante remming van de metabole klaring van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 en CYP1A2.

Interacties die gebruikelijk zijn bij alle cytotoxische middelen

Vanwege het verhoogde risico op trombose bij patiënten met kanker, worden anticoagulantia veelvuldig gebruikt. De hoge intra-individuele variabiliteit van de coagulatiestatus tijdens ziekten en de kans op interactie tussen orale anticoagulantia en kankerbestrijdende chemotherapie vereisen een hogere frequentie van INR (International Normalised Ratio) toezicht, indien wordt besloten om de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd: gele koorts-vaccin: risico op fatale gegeneraliseerde vaccinale ziekte (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen: levende verzwakte vaccins (behalve voor gele koorts, waarbij gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd is): risico op systemische, mogelijk fatale ziekte. Het risico is groter bij proefpersonen die reeds immunologische onderdrukking hebben door hun onderliggende ziekte. Gebruik een gedesactiveerd vaccin waar dat mogelijk is (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Pemetrexed kan genetische schadelijke effecten hebben. Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooien van de behandeling. Seksueel volwassen mannen worden geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, net als van andere antimetaboliëten, wordt vermoed dat het ernstige geboortedefecten veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pemetrexed mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij dit noodzakelijk is, na een zorgvuldige afweging van de behoeften van de moeder en het risico voor de foetus (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Omwille van de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed tot onherstelbare onvruchtbaarheid zou leiden, worden mannen aangeraden om begeleiding in te roepen inzake spermaopslag voorafgaand aan het begin van de behandeling.

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

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men heeft echter gemeld dat pemetrexed kan leiden tot vermoeidheid. Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn bij het rijden of het bedienen van machines als dit zich voordoet.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen in verband met pemetrexed, ongeacht of het gebruikt wordt als monotherapie of in combinatie, zijn beenmergsuppressie in de vorm van anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie en gastro-intestinale toxiciteiten, in de vorm van anorexie, misselijkheid, braken, diarree, constipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis. Andere bijwerkingen omvatten niertoxiciteit, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden geziene bijwerkingen bestaan uit het 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, JMBD, JMEN en PARAMOUNT) en uit de postmarketingperiode.

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$ 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), JMBD (pemetrexed en cisplatine versus gemcitabine en cisplatine), JMCH (pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine), JMEN en PARAMOUNT (pemetrexed plus beste ondersteunende zorg versus placebo plus beste ondersteunende zorg) en uit de postmarketingperiode.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie ^a Faryngitis	Sepsis ^b			Dermohypo-dermitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie Leukopenie Verlaagd hemoglobine	Febriële neutropenie Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Autoimmune 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			
Oogaandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Keratoconjunctivitis sicca Ooglidooedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hartaandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventriculaire aritmie			
Bloedvataandoeningen			Perifere ischemie ^c			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pulmonale embolie Interstitiële pneumonitis ^{bd}			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dyspepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarmbloeding Darmperforatie Oesofagitis Colitis ^e			
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanineamino-transferase Verhoogd Aspartaatamino-transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Huidafschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens-johnson syndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Pemphigus Bulleuze	

					dermatitis Verworven epidermolysis bullosa Erythemateus oedeem ^f Pseudo- cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urine­wegaandoeningen	Verlaagde creatinine- klaring Verhoogd bloed- creatinine ^e	Nierfalen Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvlies- ontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gammaglutamyl- transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Bestralings- oesofagitis, Bestralings- pneumonitis	Recall- fenomeen		

^a met en zonder neutropenie

^b in sommige gevallen fataal

^c soms leidend tot necrose van extremiteiten

^d met respiratoire insufficiëntie

^e alleen waargenomen in combinatie met cisplatine

^f voornamelijk in de onderste ledematen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Gemelde symptomen van een overdosis omvatten neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Verwachte complicaties van overdosering omvatten beenmergsuppressie, gemanifesteerd door neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kan infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden gezien. In het geval van een vermoede overdosering, moeten patiënten onder toezicht worden gehouden aan de hand van het bloedbeeld en moeten zo nodig ondersteunende behandeling krijgen. Het gebruik van calciumfolinaat/folinezuur bij het beheer van pemetrexed-overdosering moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA04

Pemetrexed is een op meerdere doelen gericht antifolaatmiddel tegen kanker dat werkt door het verstoren van cruciale folaat-afhankelijke metabole processen die van essentieel belang zijn voor celreproductie.

In vitro studies hebben aangetoond dat pemetrexed zich gedraagt zoals een op meerdere doelen gericht antifolaat door het remmen van thymidylaatsynthase (TS), dihydrofolaatreductase (DHFR) en glycinamideribonucleotideformyltransferase (GARFT), die belangrijke folaatafhankelijke enzymen zijn voor de *de novo* biosynthese van thymidine- en purinenucleotiden. Pemetrexed wordt overgedragen in cellen door zowel de verminderde folaatvervoerder en membraanfolaatbindende eiwittransportsystemen. Eenmaal in de cel wordt pemetrexed snel en efficiënt omgezet in polyglutamaatvormen door het enzym folylpolyglutamaatsynthetase. De polyglutamaatvormen blijven in de cellen en zijn nog krachtigere remmers van TS en GARFT. Polyglutamatie is een tijd- en concentratie-afhankelijk proces dat plaatsvindt in tumorcellen en in mindere mate in normaal weefsel. Polyglutameerde metabolieten hebben een verhoogde intracellulaire halfwaardetijd, wat resulteert in langdurige geneesmiddelwerking in maligne cellen.

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

Klinische werkzaamheid

Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrische, gerandomiseerde, enkelblinde fase 3-studie naar pemetrexed plus cisplatine vergeleken met cisplatine bij chemo-naïeve patiënten met maligne pleuraal mesothelioom heeft aangetoond dat patiënten die worden behandeld met pemetrexed en cisplatine een klinisch betekenisvol 2,8 maanden mediaan overlevingsvoordeel hadden ten opzichte van patiënten die alleen cisplatine krijgen.

Tijdens de studie werden lage dosis foliumzuur en vitamine B₁₂ supplementen geïntroduceerd bij de behandeling van patiënten om toxiciteit te verminderen. De primaire analyse van deze studie werd uitgevoerd op de populatie van alle patiënten die willekeurig waren toegewezen aan een behandelingsgroep en die het onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen (gerandomiseerd en behandeld). Een subgroepanalyse werd uitgevoerd voor patiënten die foliumzuur en vitamine B₁₂ supplementen kregen tijdens de gehele duur van de onderzoeksbehandeling (volledige supplementatie). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Tabel 5. Werkzaamheid van pemetrexed plus cisplatine vs. cisplatine bij maligne pleuraal mesothelioom

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 ^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 <i>p</i> -waarde ^a	0,001		0,008	
Tijd tot falen van de behandeling (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 ^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 <i>p</i> -waarde ^a	< 0,001		< 0,001	

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

^a *p*-waarde verwijst naar vergelijking tussen de groepen

^b In de pemetrexed/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (N = 225) en met volledige supplementatie (N = 167)

Een statistisch significante verbetering van de klinisch relevante symptomen (pijn en dyspneu) in verband met maligne pleuraal mesothelioom in de pemetrexed/cisplatinegroep (212 patiënten) versus de groep met alleen cisplatine (218 patiënten) werd aangetoond met behulp van de symptoomschaal voor longkanker. Statistisch significante verschillen in longfunctietests werden ook waargenomen. De scheiding tussen de behandelingsgroepen werd bereikt door verbetering van de longfunctie in de pemetrexed/cisplatinegroep en verslechtering van de longfunctie na verloop van tijd in de controlegroep.

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met maligne pleuraal mesothelioom die werden behandeld met alleen pemetrexed. Pemetrexed aan een dosis van 500 mg/m² werd onderzocht als een enkelvoudig middel bij 64 chemo-naïeve patiënten met maligne pleuraal mesothelioom. Het totale responspercentage was 14,1%.

NSCLC, tweedelijnsbehandeling

Een multicentrische, gerandomiseerde, open-label fase 3-studie naar pemetrexed versus docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC na voorafgaande chemotherapie heeft mediane overlevingstijden aangetoond van 8,3 maanden voor patiënten behandeld met pemetrexed (Intent-to-treat populatie [ITT] N = 283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT N = 288). Eerdere chemotherapie bestond niet uit pemetrexed. Een analyse van de impact van de NSCLC-histologie op het behandelingseffect op totale overleving was ten gunste van pemetrexed versus docetaxel voor histologieën buiten voornamelijk squameuze histologieën (N = 399; 9,3 versus 8,0 maanden, aangepaste hazard ratio (HR) = 0,78; 95% BI = 0,61-1,00, p = 0,047) en was ten gunste van docetaxel voor 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 voor het veiligheidsprofiel van pemetrexed binnen de histologische subgroepen.

Beperkte klinische gegevens van een afzonderlijke gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studie suggereren dat de werkzaamheidsgegevens (totale overleving, progressievrije overleving) voor pemetrexed vergelijkbaar zijn voor patiënten die eerder voorbehandeld waren met docetaxel (N = 41) en patiënten die niet eerder behandeling met docetaxel kregen (N = 540).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Overlevingstijd (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)	
• Niet-inferioriteit <i>p</i> -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 falen van de behandeling (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 multicentrische, gerandomiseerde, open-label, fase 3-studie naar pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine bij chemo-naïeve patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde (stadium IIIb of IV) niet-kleincellige longkanker (NSCLC) toonde aan dat pemetrexed plus cisplatine (Intent-to-treat populatie [ITT] N = 862) voldeed aan het primaire eindpunt van de studie en toonde vergelijkbare klinische werkzaamheid als 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 opgenomen patiënten hadden een ECOG performantiestatus van 0 of 1.

De primaire werkzaamheidsanalyse was gebaseerd op de ITT-populatie. Overgevoeligheidsanalyses van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten werden ook beoordeeld in de Protocol-gekwalficeerde (PQ) populatie. De werkzaamheidsanalyses aan de hand van de PQ-populatie zijn consistent met de analyses voor de ITT-populatie en steunen de niet-inferioriteit van AC versus GC.

Progressievrije overleving (PFS) en totale responspercentage waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen: mediane PFS was 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 totale 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-gegevens werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijke beoordeling (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor beoordeling).

De analyse van de impact van de NSCLC-histologie op totale overleving toonde klinisch relevante verschillen aan in overleving volgens histologie, zie onderstaande tabel.

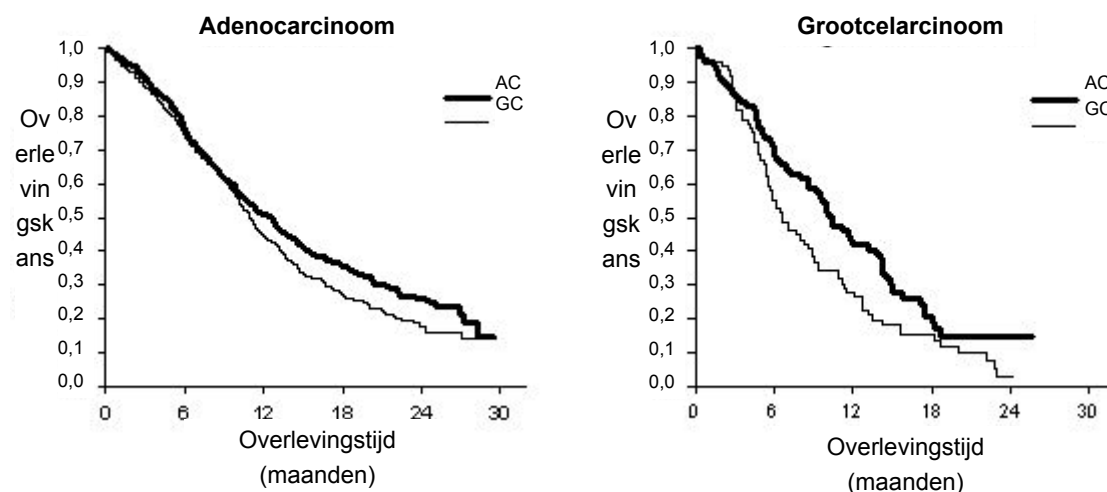
Tabel 7. Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellige longkanker – ITT-populatie en histologiesubgroepen

ITT-populatie en histologiesubgroepen	Mediane totale overleving (maanden) (95% BI)				Aangepaste hazard ratio (HR) (95% BI)	Superioriteit p-waarde
	Pemetrexed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
ITT-populatie (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Grootcellig (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Overige (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.

^a Statistisch significant voor niet-inferioriteit, met het volledige betrouwbaarheidsinterval voor HR ruim onder de 1,17645 niet-inferioriteitsmarge ($p < 0,001$).

Kaplan-Meier-plots van totale overleving volgens histologie



AC = pemetrexed + cisplatine

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

Patiënten die worden behandeld met pemetrexed en cisplatine vereisten minder transfusies (16,4% versus 28,9%, $p < 0,001$), transfusies met rode bloedcellen (16,1% versus 27,3%, $p < 0,001$) en bloedplaatjestransfusies (1,8% versus 4,5%, $p = 0,002$). Patiënten vereisten eveneens lagere toediening van erythropoëtine/darbopoëtine (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 de beste ondersteunende zorg (BSC) (N = 441) met die van placebo plus BSC (N = 222) bij patiënten met lokaal gevorderde (stadium IIIB) of gemetastaseerde (stadium IV) niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die geen progressie hadden na 4 cycli eerstelijns doubletbehandeling met cisplatine of

carboplatine in combinatie met gemcitabine, paclitaxel of docetaxel. Een eerstelijns doubletbehandeling met pemetrexed werd niet opgenomen. Alle in deze studie opgenomen patiënten hadden een ECOG performantiestatus van 0 of 1. Patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot aan ziekteprogressie. De werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf het moment van randomisatie na afloop van de eerstelijnsbehandeling (inductie). Patiënten kregen een mediaan van 5 cycli onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 3,5 cycli met placebo. Een totaal van 213 patiënten (48,3%) voltooide ≥ 6 cycli en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 10 cycli van de behandeling met pemetrexed.

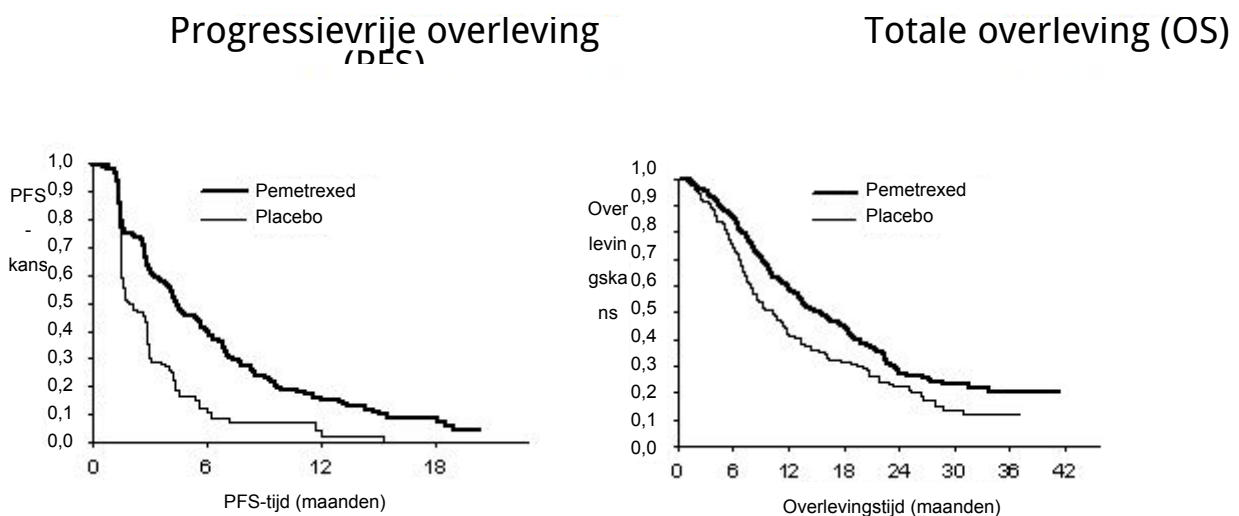
De studie voldeed aan het primaire eindpunt ervan en toonde een statistisch significante verbetering in PFS in de pemetrexedgroep ten opzichte van de placebogroep (N = 581, onafhankelijk gecontroleerd populatie; mediaan van respectievelijk 4,0 maanden en 2,0 maanden) (hazard ratio = 0,60; 95% BI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). De onafhankelijke controle van patiëntscans bevestigde de bevindingen van de beoordeling van de PFS door de onderzoeker. De mediane OS voor de algemene bevolking (N = 663) bedroeg 13,4 maanden voor de pemetrexedgroep en 10,6 maanden voor de placebogroep, hazardratio = 0,79 (95% BI = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

In overeenstemming met andere pemetrexedstudies werd een verschil in werkzaamheid volgens de NSCLC-histologie waargenomen in JMEN. Voor patiënten met NSCLC buiten die met voornamelijk plaveiselcelhistologie (N = 430, onafhankelijk gecontroleerd populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden voor de pemetrexedgroep en 1,8 maanden voor de placebogroep, hazardratio = 0,47 (95% BI = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). De mediane OS voor patiënten met NSCLC buiten die met voornamelijk plaveiselcelhistologie (N = 481) was 15,5 maanden voor de pemetrexedgroep en 10,3 maanden voor de placebogroep, hazardratio = 0,70 (95% BI = 0,56-0,88, $p = 0,002$). De inductiefase meegerekend, was de mediane OS voor patiënten met NSCLC buiten die met voornamelijk plaveiselcelhistologie 18,6 maanden voor de pemetrexedgroep en 13,6 maanden voor de placebogroep, hazardratio = 0,71 (95% BI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

De PFS- en OS-resultaten bij patiënten met plaveiselcelhistologie suggereerde geen voordeel voor pemetrexed ten opzichte van placebo.

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

JMEN: Kaplan-Meier-plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving voor pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC ander dan dominante plaveiselcelhistologie



PARAMOUNT

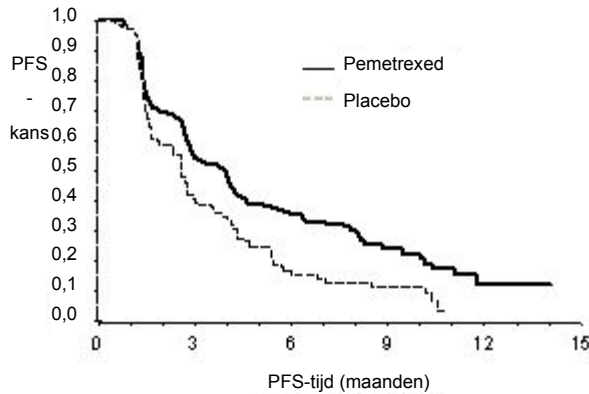
Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (PARAMOUNT), vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van verdergezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC (N = 359) met die van placebo plus BSC (N = 180) bij patiënten met lokaal gevorderde (stadium IIIB) of gemetastaseerde (stadium IV) NSCLC buiten overwegend plaveiselcelhistologie die geen progressie hadden na 4 cycli eerstelijns doubletbehandeling met pemetrexed in combinatie met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld werden met pemetrexed plus cisplatine als inductie, werden 539 patiënten gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling met pemetrexed of placebo. Van de gerandomiseerde patiënten had 44,9% een volledige of gedeeltelijke respons en 51,9% had een respons van stabiele ziekte bij pemetrexed plus cisplatine als inductie. Patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling moesten een ECOG performantiestatus van 0 of 1 hebben. De mediane tijd vanaf de start van pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling aan het begin van de onderhoudsbehandeling was 2,96 maanden in zowel de pemetrexedgroep als de placebogroep. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot aan ziekteprogressie. De werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf het moment van randomisatie na afloop van de eerstelijnsbehandeling (inductie). Patiënten kregen een mediaan van 4 cycli onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 cycli met placebo. In totaal voltooiden 169 patiënten (47,1%) ≥ 6 cycli onderhoudsbehandeling met pemetrexed, wat minstens een totaal van 10 cycli met pemetrexed vertegenwoordigt.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt ervan en toonde een statistisch significante verbetering in PFS in de pemetrexedgroep ten opzichte van de placebogroep (N = 472, onafhankelijk gecontroleerd 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 controle van patiëntscans bevestigde de bevindingen van de beoordeling van de PFS door de onderzoeker. Voor gerandomiseerde patiënten, zoals gemeten vanaf het begin van de eerstelijns inductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine, was de door de onderzoeker beoordeelde mediane progressievrije overleving 6,9 maanden voor de pemetrexedgroep en 5,6 maanden voor de placebogroep (hazard ratio = 0,59; 95% BI = 0,47-0,74).

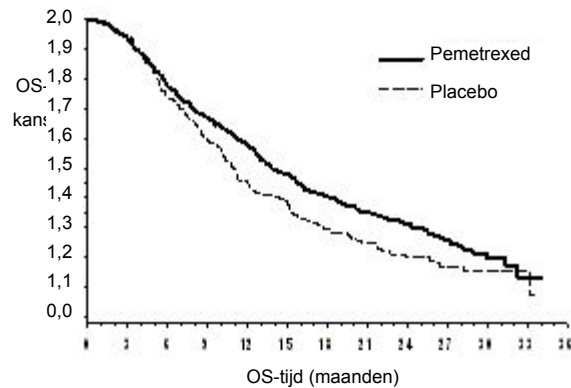
Na inductie van pemetrexed plus cisplatine (4 cycli) was de behandeling met pemetrexed statistisch superieur aan placebo voor OS (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazard ratio = 0,78, 95% BI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Ten tijde van deze uiteindelijke overlevingsanalyse, was 28,7% van de patiënten in leven of onbeschikbaar voor opvolging in de pemetrexedgroep tegenover 21,7% in de placebogroep. Het relatieve behandelingseffect van pemetrexed was intern consistent over de subgroepen heen (waaronder ziektestadium, inductierespons, ECOG PS, rookstatus, geslacht, histologie en leeftijd) en vergelijkbaar met wat werd waargenomen in de niet-aangepaste OS- en PFS-analyses. De overlevingspercentages na 1 jaar en 2 jaar voor patiënten op pemetrexed waren respectievelijk 58% en 32%, in vergelijking met 45% en 21% bij patiënten die placebo kregen. Vanaf het begin van de eerstelijns-inductiebehandeling met pemetrexed plus cisplatine, was de mediane OS van patiënten 16,9 maanden voor de pemetrexedgroep en 14,0 maanden voor de placebogroep (hazard ratio = 0,78; 95% BI = 0,64-0,96). Het percentage patiënten die behandeling kregen na de studie was 64,3% voor pemetrexed en 71,7% voor placebo.

PARAMOUNT: Kaplan-Meier-plots van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor verdergezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC buiten voornamelijk plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf randomisatie)

Progressievrije overleving (PFS)



Totale overleving (OS)



De veiligheidsprofielen van onderhoudsbehandeling pemetrexed van de twee studies JMEN en PARAMOUNT waren vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed na toediening als monotherapie werden beoordeeld bij 426 kankerpatiënten met een verscheidenheid aan solide tumoren aan dosissen die varieerden van 0,2 tot 838 mg/m², geïnfuseerd gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een stationair distributievolume van 9 l/m². *In vitro*-studies duiden aan dat pemetrexed ongeveer voor 81% gebonden is aan plasma-eiwitten. Binding werd niet merkbaar beïnvloed door verschillende graden van nierfunctiestoornis. Pemetrexed ondergaat beperkt levermetabolisme. Pemetrexed wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, waarbij 70% tot 90% van de toegediende dosis onveranderd in de urine wordt teruggevonden gedurende de eerste 24 uur na toediening. *In vitro*-studies duiden aan dat pemetrexed actief wordt afgescheiden door OAT3 (organische aniontransporter). De totale systemische klaring van pemetrexed is 91,8 ml/min en de eliminatiehalfwaardetijd uit plasma is 3,5 uur bij patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min). Variabiliteit onder patiënten inzake klaring is matig aan 19,3 %. De totale systemische blootstelling (AUC) en maximale plasmaconcentratie van pemetrexed neemt verhoudingsgewijs toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent in de loop van meerdere behandelingscycli.

De farmacokinetische eigenschappen van pemetrexed worden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediend cisplatine. Oraal foliumzuur en intramusculair vitamine B₁₂ supplementen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van pemetrexed.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van pemetrexed aan drachtige muizen leidde tot een afname in de levensvatbaarheid van de foetus, verminderd gewicht van de foetus, onvolledige ossificatie van sommige skeletstructuren, en gespleten gehemelte.

Toediening van pemetrexed aan mannelijke muizen resulteerde in reproductieve toxiciteit gekenmerkt door verminderde vruchtbaarheidspercentages en testiculaire atrofie. In een studie uitgevoerd onder beagle-honden met intraveneuze bolusinjectie gedurende 9 maanden, werden testiculaire bevindingen

(degeneratie/necrose van het seminifereus epitheel) waargenomen. Dit suggereert dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan beperken. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

Pemetrexed was niet mutageen in de *in vitro* chromosoomafwijkingtest in Chinese hamstereierstokcellen of de Ames-test. Van pemetrexed is gebleken dat het clastogeen is in de *in vivo* micronucleustest bij muizen.

Er werden geen studies ter beoordeling van het carcinogene potentieel van pemetrexed uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumthiosulfaat pentahydraat (E 539)
Propyleenglycol (E 1520)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (E 524) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pemetrexed is fysiek niet verenigbaar met oplosmiddelen die calcium bevatten, waaronder injectie met Ringer-lactaat en Ringer-injectie.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar

Na de eerste opening

Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt. Eventuele ongebruikt delen moeten worden weggegooid.

Na verdunning

100 mg flacon

De stabiliteit van de voorbereide infusie werd aangetoond voor 3 dagen, gekoeld tussen 2°C - 8°C, beschermd tegen licht.

500 mg flacon en 1000 mg flacon

De stabiliteit van de voorbereide infusie werd aangetoond voor 7 dagen op kamertemperatuur, beschermd tegen licht en voor 14 dagen gekoeld tussen 2°C - 8°C, beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen die normaal gezien niet langer zijn dan 24 uur tussen 2°C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacon

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze type I glazen flacon met een bromobutyl rubberen stop en aluminium krimpsluiting met lichtblauwe plasticen flip-off-dop.

Elke flacon bevat 4 ml, 20 ml of 40 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Elke verpakking bevat 1 flacon (met of zonder hoes).

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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. Gebruik aseptische technieken tijdens verdunning van pemetrexed voor toediening van intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal flacons Pemetrexed Sandoz die nodig zijn. Elke flacon bevat een overmaat pemetrexed-concentraat om toediening van de etikethoeveelheid te vereenvoudigen.
3. Het juiste volume pemetrexed-concentraat moet verder tot 100 ml worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) of met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) en toegediend als een intraveneuze infusie in de loop van 10 minuten.
4. Pemetrexed infusie-oplossingen, bereid zoals hierboven vermeld, zijn compatibel met polyolefinen gevoerde toedieningssets en infusiezakken.
5. Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend. Als deeltjes worden waargenomen, mag het niet worden toegediend.

Voorzorgsmaatregelen bij bereiding en toediening

Net als bij andere mogelijk toxische antikankermiddelen, moet voorzichtigheid worden geboden bij de hantering en bereiding van pemetrexed infusie-oplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Als een pemetrexed-oplossing in contact komt met de huid, was de huid dan onmiddellijk en grondig met zeep en water. Als pemetrexed-oplossingen in contact komen met de slijmvliezen, spoel deze dan grondig met water. Pemetrexed is geen vesicant. Er is geen specifiek antigif voor extravasatie van pemetrexed. Er zijn weinig gemelde gevallen van extravasatie van pemetrexed, die door de onderzoeker niet werden beoordeeld als ernstig. Extravasatie moet worden beheerd volgens de lokale praktijk zoals met andere niet-vesicanten.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

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

100 mg/4 ml: BE568035
500 mg/20 ml: BE568044
1000 mg/40 ml: BE568053

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2020
Datum van verlenging van de vergunning: 15 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 07/2025