

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALIMTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
ALIMTA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ALIMTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Elke injectieflacon bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 11 mg natrium.

ALIMTA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Elke injectieflacon bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexed dinatrium).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 54 mg natrium.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Wit tot ofwel lichtgeel ofwel groengeel gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne mesothelioom van de pleura

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

ALIMTA 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).

ALIMTA 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).

ALIMTA 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

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

ALIMTA in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis ALIMTA bedraagt 500 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus. De aanbevolen dosis cisplatine is 75 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende twee uur. Cisplatine wordt ongeveer 30 minuten na voltooiing van de infusie met pemetrexed, op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus toegediend. Patiënten moeten vóór en/of na toediening van cisplatine adequaat worden behandeld met anti-emetica en geschikte hydratatie krijgen. (zie tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

ALIMTA als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis ALIMTA 500 mg/m², toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus.

Regime van voorafgaande medicatie

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

Om de toxiciteit te verminderen moeten patiënten die worden behandeld met pemetrexed tevens vitaminesupplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) innemen. Gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste vijf doses foliumzuur worden ingenomen en de inname ervan moet gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten tevens een intramusculaire injectie vitamine B₁₂ (1000 microgram) krijgen toegediend in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B₁₂-injecties kunnen op dezelfde dag als pemetrexed worden toegediend.

Monitoring

Patiënten die pemetrexed krijgen toegediend, dienen vóór elke dosis te worden gecontroleerd met een complete bloedtelling, inclusief een differentiële witte bloedceltelling (WBT) en plaatjestelling. Voorafgaand aan elke toediening van chemotherapie moet de bloedsamenstelling worden onderzocht om de nier- en leverfunctie te beoordelen. Vóór het begin van elke chemotherapiecyclus moeten patiënten de volgende waarden hebben: de absolute neutrofielconcentratie (ANC) dient ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie dient ≥ 100.000 cellen/mm³ te zijn.

De creatinineklaring dient ≥ 45 ml/min te zijn.

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

≤ 3 keer de bovengrens van normaal te zijn. Alkalische fosfatase, ASAT en ALAT ≤ 5 keer de bovengrens van normaal is aanvaardbaar als de lever bij de tumor betrokken is.

Dosisaanpassingen

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

| Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor ALIMTA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Hematologische toxiciteit | |
|---|--|
| Laagste ANC < 500 /mm ³ en laagste plaatjesconcentratie ≥ 50.000 /mm ³ | 75% van vorige dosis (zowel ALIMTA als cisplatine) |
| Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ ongeacht laagste ANC | 75% van vorige dosis (zowel ALIMTA als cisplatine) |
| Laagste plaatjesconcentratie < 50.000 /mm ³ met bloeding ^a , ongeacht laagste ANC | 50% van vorige dosis (zowel ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteit ^{a, b} | | |
|--|--|--|
| | dosis ALIMTA (mg/m²) | dosis cisplatine (mg/m²) |
| 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 ALIMTA 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 ALIMTA (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit | | |
|---|--|--|
| CTC^a-klasse | dosis ALIMTA (mg/m²) | dosis cisplatine (mg/m²) |
| 0-1 | 100% van vorige dosis | 100% van vorige dosis |
| 2 | 100% van vorige dosis | 50% van vorige dosis |

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

De behandeling met ALIMTA 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.

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 ALIMTA bij pediatrie patiënten voor de indicatie maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom.

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen relaties tussen ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) of totaal bilirubine en de farmacokinetiek van pemetrexed vastgesteld. Er is echter geen specifiek onderzoek gedaan naar patiënten met leverinsufficiëntie zoals bilirubine $> 1,5$ keer de bovengrens van normaal en/of aminotransferase $> 3,0$ keer de bovengrens van normaal (levermetastasen afwezig) of $> 5,0$ keer de bovengrens van normaal (levermetastasen aanwezig).

Wijze van toediening

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

ALIMTA dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van iedere cyclus van 21 dagen. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van ALIMTA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als de absolute neutrofielconcentratie (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm³ en de plaatjesconcentratie naar ≥ 100.000 cellen/mm³ is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste plaatjesconcentratie en maximale niet-hematologische toxiciteit waargenomen tijdens de vorige cyclus (zie rubriek 4.2).

Er werd minder toxiciteit en een reductie in hematologische en niet-hematologische toxiciteiten klasse 3 en 4, zoals neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie en infectie met neutropenie klasse 3 en 4 gemeld wanneer voorbehandeling met foliumzuur en vitamine B₁₂ plaatsvond. Derhalve moeten alle patiënten die worden behandeld met pemetrexed worden geïnstrueerd als profylactische maatregel foliumzuur en vitamine B₁₂ te gebruiken om behandelingsgerelateerde toxiciteit (zie rubriek 4.2) te verminderen.

Bij patiënten die niet met een corticosteroid 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-steroidale 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 nier falen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten waarbij dit optrad, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van 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 gecontroleerd worden op acute tubulaire necrose, een verminderde nierfunctie en tekenen en symptomen van nefrogene diabetes insipidus (bijvoorbeeld hypernatriëmie).

Het effect van vocht in de derde ruimte, zoals pleura-effusie of ascites, op pemetrexed is niet volledig gedefinieerd. Een fase 2 studie met pemetrexed bij 31 patiënten met solide tumoren en stabiel vocht in de derde ruimte vertoonde, vergeleken met patiënten zonder vochtophoping in de derde ruimte, geen

verschil in genormaliseerde plasmaconcentratie of klaring met betrekking tot pemetrexed dosering. Derhalve dient drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

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 hydratatie vóór en/of na de behandeling.

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

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

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd gedurende de behandeling en tot 6 maanden daarna geen kind te verwekken. Aanbevolen wordt gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding. Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken (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.

Hulpstoffen

ALIMTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon en is dus in wezen 'natriumvrij'.

ALIMTA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 54 mg natrium per flacon. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een zoutarm dieet.

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 \geq 80 ml/min), kunnen hoge doses niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's, zoals > 1600 mg/dag ibuprofen) en acetylsalicylzuur in hogere doses (\geq 1,3g 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 \geq 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 vaccinatiesziekte (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

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende de behandeling met pemetrexed effectieve anticonceptie gebruiken. Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Geslachtsrijpe mannen wordt geadviseerd gedurende de behandeling en tot 6 maanden daarna geen kind te verwekken. Aanbevolen wordt gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding.

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 op de zuigeling 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 maagdarmselstoxiciteit, tot uiting komend als anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis. Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

Tabel van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van bijwerkingen die zijn gemeld bij > 5% van de 168 patiënten met mesothelioom die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen en de 163 patiënten met mesothelioom die na willekeurige selectie cisplatine als enkelvoudig agens kregen toegewezen. Bij beide behandelingsgroepen werden deze chemotherapie-naïeve patiënten volledig gesupplementeerd met foliumzuur en vitamine B₁₂.

Frequentie schatting: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Zeer zelden ($\leq 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Systeem/ orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking* | Pemetrexed/cisplatine | | Cisplatine | |
|--|------------|--|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | | (n = 168) | | (n = 163) | |
| | | | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3-4 (%) | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3-4 (%) |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | zeer vaak | neutrofielen/ granulocyten afgenomen | 56,0 | 23,2 | 13,5 | 3,1 |
| | | leukocyten afgenomen | 53,0 | 14,9 | 16,6 | 0,6 |
| | | hemoglobine afgenomen | 26,2 | 4,2 | 10,4 | 0,0 |
| | | plaatjes afgenomen | 23,2 | 5,4 | 8,6 | 0,0 |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | vaak | uitdroging | 6,5 | 4,2 | 0,6 | 0,6 |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | zeer vaak | sensore neuropathie | 10,1 | 0,0 | 9,8 | 0,6 |
| | vaak | smaak- stoornissen | 7,7 | 0,0*** | 6,1 | 0,0*** |
| Oog- aandoeningen | vaak | conjunctivitis | 5,4 | 0,0 | 0,6 | 0,0 |
| Maag- darmstelsel- aandoeningen | zeer vaak | diarree | 16,7 | 3,6 | 8,0 | 0,0 |
| | | braken | 56,5 | 10,7 | 49,7 | 4,3 |
| | | stomatitis/ faryngitis | 23,2 | 3,0 | 6,1 | 0,0 |
| | | misselijkheid | 82,1 | 11,9 | 76,7 | 5,5 |
| | | anorexie | 20,2 | 1,2 | 14,1 | 0,6 |
| | | obstipatie | 11,9 | 0,6 | 7,4 | 0,6 |
| | vaak | dyspepsie | 5,4 | 0,6 | 0,6 | 0,0 |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | zeer vaak | huiduitslag | 16,1 | 0,6 | 4,9 | 0,0 |
| | | alopecia | 11,3 | 0,0*** | 5,5 | 0,0*** |
| Nier- en urine- aandoeningen | zeer vaak | creatinine verhoging | 10,7 | 0,6 | 9,8 | 1,2 |
| | | verminderde creatinine- klaring** | 16,1 | 0,6 | 17,8 | 1,8 |
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen | zeer vaak | vermoeidheid | 47,6 | 10,1 | 42,3 | 9,2 |

* Zie National Cancer Institute CTC versie 2 voor de verschillende toxiciteitsklassen, met uitzondering van de term 'verminderde creatinineklaring'*** welke is afgeleid van de term 'renaal/urogenitaal,

overige'.

*** Volgens de National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), dienen smaakstoornissen en alopecia alleen gemeld te worden als klasse 1 of 2.

Voor deze tabel werd een 'cut off' van 5% gebruikt bij het opnemen van bijwerkingen waarbij de melder rekening hield met een mogelijk verband met pemetrexed en cisplatine.

Klinisch relevante CTC-toxiciteiten die werden gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 5\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen, waren onder meer: nierfalen, infectie, koorts, met koorts gepaard gaande neutropenie, verhoogd ASAT, ALAT en GGT, urticaria en pijn op de borst.

Klinisch relevante CTC-toxiciteiten die werden gemeld bij $\leq 1\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen, waren onder meer: aritmie en motorische neuropathie.

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van bijwerkingen die zijn gemeld bij $>5\%$ van de 265 patiënten die na willekeurige selectie enkelvoudig agens pemetrexed met foliumzuur- en vitamine-B₁₂-supplementen kregen toegewezen en de 276 patiënten die na willekeurige selectie enkelvoudig agens docetaxel kregen toegewezen. Bij alle patiënten was lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom vastgesteld en alle patiënten hadden eerder chemotherapie gehad.

| Systeem/ orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking* | Pemetrexed n = 265 | | Docetaxel n = 276 | |
|--|------------|--|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | | | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3-4 (%) | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3-4 (%) |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | zeer vaak | neutrofielen/ granulocyten afgenomen | 10,9 | 5,3 | 45,3 | 40,2 |
| | | leukocyten afgenomen | 12,1 | 4,2 | 34,1 | 27,2 |
| | | hemoglobine afgenomen | 19,2 | 4,2 | 22,1 | 4,3 |
| | vaak | plaatjes afgenomen | 8,3 | 1,9 | 1,1 | 0,4 |
| Maag- darmstelsel- aandoeningen | zeer vaak | diarree | 12,8 | 0,4 | 24,3 | 2,5 |
| | | braken | 16,2 | 1,5 | 12,0 | 1,1 |
| | | stomatitis/ faryngitis | 14,7 | 1,1 | 17,4 | 1,1 |
| | | misselijkheid | 30,9 | 2,6 | 16,7 | 1,8 |
| | anorexie | 21,9 | 1,9 | 23,9 | 2,5 | |
| vaak | obstipatie | 5,7 | 0,0 | 4,0 | 0,0 | |
| Lever- en gal- aandoeningen | vaak | SGPT (ALAT) verhoging | 7,9 | 1,9 | 1,4 | 0,0 |
| | | SGOT (ASAT) verhoging | 6,8 | 1,1 | 0,7 | 0,0 |
| Huid- en Onderhuid- aandoeningen | zeer vaak | huiduitslag/ afschilfering | 14,0 | 0,0 | 6,2 | 0,0 |
| | vaak | pruritus | 6,8 | 0,4 | 1,8 | 0,0 |
| | | alopecia | 6,4 | 0,4** | 37,7 | 2,2** |
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen | zeer vaak | vermoeidheid | 34,0 | 5,3 | 35,9 | 5,4 |
| | vaak | koorts | 8,3 | 0,0 | 7,6 | 0,0 |

*Zie National Cancer Institute CTC versie 2 voor de verschillende toxiciteitsklassen.

** Volgens de National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), dient alopecia alleen gemeld te worden als klasse 1 of 2.

Voor deze tabel werd een 'cut off' van 5% gebruikt bij het opnemen van bijwerkingen waarbij de melder rekening hield met een mogelijk verband met pemetrexed.

Klinisch relevante CTC-toxiciteiten die werden gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 5\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie pemetrexed kregen toegewezen, waren onder meer: infectie zonder neutropenie, met koorts gepaard gaande neutropenie, allergische reactie/overgevoeligheid, verhoogd creatinine, motorische neuropathie, sensorische neuropathie, veelvormige roodheid van de huid multiforme en buikpijn.

Klinisch relevante CTC-toxiciteiten die werden gemeld bij $\leq 1\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie pemetrexed kregen toegewezen, waren onder meer supraventriculaire aritmieën.

Klinisch relevante laboratoriumtoxiciteiten klasse 3 en 4 waren vergelijkbaar bij geïntegreerde fase-2-resultaten van drie pemetrexed-onderzoeken met enkelvoudig agens (n = 164) en het hierboven beschreven fase-3-onderzoek met enkelvoudig agens pemetrexed, met uitzondering van neutropenie (respectievelijk 12,8% versus 5,3%) en alanineaminotransferase -verhoging (respectievelijk 15,2% versus 1,9%). Deze verschillen waren waarschijnlijk het gevolg van verschillen in de patiëntenpopulatie, aangezien in de fase-2-onderzoeken zowel chemotherapie-naïeve als zwaar voorbehandelde borstkankerpatiënten met reeds bestaande levermetastasen en/of abnormale baseline leverfunctietesten waren opgenomen.

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan de onderzoeksmedicatie, en die zijn gemeld in > 5% van de 839 patiënten met NSCLC die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen en van de 830 patiënten met NSCLC die na willekeurige selectie cisplatine en gemcitabine kregen toegewezen. Alle patiënten kregen de onderzoeksmedicatie als initiële behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC en patiënten in beide groepen kregen volledige suppletie met foliumzuur en vitamine-B₁₂.

| Systeem/ orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking** | Pemetrexed/ cisplatine (N = 839) | | Gemcitabine/ cisplatine (N = 830) | |
|---|------------|--|--|--|---|--|
| | | | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3 - 4 (%) | alle toxiciteits- klassen (%) | Toxiciteits- klasse 3 - 4 (%) |
| Bloed- en lymfestelsel aandoeningen | zeer vaak | verlaagd hemoglobine | 33,0* | 5,6* | 45,7* | 9,9* |
| | | neutrofielen/ verlaging granulocyten | 29,0* | 15,1* | 38,4* | 26,7* |
| | | verlaging leukocyten | 17,8 | 4,8* | 20,6 | 7,6* |
| | | verlaging plaatjes | 10,1* | 4,1* | 26,6* | 12,7* |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | vaak | sensorische neuropathie | 8,5* | 0,0* | 12,4* | 0,6* |
| | | smaak- stoornissen | 8,1 | 0,0*** | 8,9 | 0,0*** |

| Systeem/ orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking** | Pemetrexed/ cisplatine (N = 839) | | Gemcitabine/ cisplatine (N = 830) | |
|--|------------------------------|-------------------------------|--|--|---|--|
| | | | alle toxiciteits- klassen (%) | toxiciteits- klasse 3 - 4 (%) | alle toxiciteits- klassen (%) | Toxiciteits- klasse 3 - 4 (%) |
| Maag- darmstelsel- aandoeningen | zeer vaak | misselijkheid | 56,1 | 7,2* | 53,4 | 3,9* |
| | | braken | 39,7 | 6,1 | 35,5 | 6,1 |
| | | anorexia | 26,6 | 2,4* | 24,2 | 0,7* |
| | | obstipatie | 21,0 | 0,8 | 19,5 | 0,4 |
| | | stomatitis/ faryngitis | 13,5 | 0,8 | 12,4 | 0,1 |
| | diarree zonder colostomie | 12,4 | 1,3 | 12,8 | 1,6 | |
| | vaak | dyspepsie/ zuurbranden | 5,2 | 0,1 | 5,9 | 0,0 |
| Huid- en Onderhuid- aandoeningen | zeer vaak | alopecia | 11,9* | 0*** | 21,4* | 0,5*** |
| | vaak | huiduitslag/ afschilfering | 6,6 | 0,1 | 8,0 | 0,5 |
| Nier- en urineweg- aandoeningen | zeer vaak | verhoogd creatinine | 10,1* | 0,8 | 6,9* | 0,5 |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | zeer vaak | vermoeidheid | 42,7 | 6,7 | 44,9 | 4,9 |

*P-waarden <0,05 vergelijken pemetrexed/cisplatine met gemcitabine/cisplatine, gebruik makend van de Fisher Exact test.

**Zie National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) voor de verschillende toxiciteitsklassen.

***Volgens de National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), dienen smaakstoornissen en alopecia alleen te worden gemeld als klasse 1 of 2.

Voor deze tabel werd een 'cut off' van 5% gebruikt bij het opnemen van bijwerkingen waarbij de melder rekening hield met een mogelijk verband met pemetrexed en cisplatine.

Klinisch relevante toxiciteit die werden gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 5\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen, waren onder meer: verhoogd ASAT, ALAT, infectie, met koorts gepaard gaande neutropenie, nierfalen, koorts, uitdroging, conjunctivitis, en verminderde creatinine klaring.

Klinisch relevante toxiciteit die werden gemeld bij $<1\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie cisplatine en pemetrexed kregen toegewezen waren onder meer: verhoogd GGT, pijn op de borst, aritmie en motorische neuropathie.

Klinisch relevante toxiciteit bij mannen of vrouwen was gelijk aan die bij de totale patiënten-populatie die pemetrexed plus cisplatine kregen.

De onderstaande tabel toont de frequentie en ernst van bijwerkingen, die beoordeeld zijn als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel en die zijn gemeld bij >5% van de 800 patiënten die na willekeurige selectie enkelvoudig agens pemetrexed kregen toegewezen en de 402 patiënten die na willekeurige selectie placebo kregen toegewezen in de enkelvoudig agens pemetrexed onderhoudsstudie (JMEN; N=663) en de “continuation pemetrexed maintenance studie” (onderhoudsbehandeling met pemetrexed mono na pemetrexed/cisplatine inductie) (PARAMOUNT; N=539). Alle patiënten waren gediagnosticeerd met stadium IIIB of IV NSCLC en hadden vooraf op platina gebaseerde chemotherapie gekregen. Patiënten in beide studie-armen kregen volledige suppletie met foliumzuur en vitamine B₁₂.

| Systeem/ orgaanklasse | Frequentie * | Bijwerking ** | Pemetrexed *** (N = 800) | | Placebo *** (N = 402) | |
|--|--------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| | | | alle klassen (%) | klasse 3 - 4 (%) | alle klassen (%) | klasse 3 - 4 (%) |
| | | | | | | |
| Bloed- en lymfestelsel aandoeningen | zeer vaak | verlaagd hemoglobine | 18,0 | 4,5 | 5,2 | 0,5 |
| | vaak | verlaagde leukocyten | 5,8 | 1,9 | 0,7 | 0,2 |
| | | verlaagde neutrofielen | 8,4 | 4,4 | 0,2 | 0,0 |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | vaak | sensorische neuropathie | 7,4 | 0,6 | 5,0 | 0,2 |
| Maag- darmstelsel- aandoeningen | zeer vaak | misselijkheid | 17,3 | 0,8 | 4,0 | 0,2 |
| | | anorexia | 12,8 | 1,1 | 3,2 | 0,0 |
| | vaak | braken | 8,4 | 0,3 | 1,5 | 0,0 |
| | | mucositis/stomatit is | 6,8 | 0,8 | 1,7 | 0,0 |
| | | | | | | |
| Lever- en gal- aandoeningen | vaak | verhoogd ALAT (SGPT) | 6,5 | 0,1 | 2,2 | 0,0 |
| | | verhoogd ASAT (SGOT) | 5,9 | 0,0 | 1,7 | 0,0 |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | vaak | huiduitslag/ afschilfering | 8,1 | 0,1 | 3,7 | 0,0 |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | zeer vaak | vermoeidheid | 24,1 | 5,3 | 10,9 | 0,7 |
| | vaak | pijn | 7,6 | 0,9 | 4,5 | 0,0 |
| | vaak | oedeem | 5,6 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| Nier- en urine- aandoeningen | vaak | nier- aandoeningen **** | 7,6 | 0,9 | 1,7 | 0,0 |

Afkortingen: ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serumglutamaatoxaalacetaataminotransferase; SGPT = serumglutamaatpyruvaataminotransferase

* Definitie van de frequenties: Zeer vaak - $\geq 10\%$; vaak - $> 5\%$ en $< 10\%$. Voor deze tabel werd een “cut off” van 5% gebruikt bij het opnemen van alle bijwerkingen waarbij de melder rekening hield met een mogelijk verband met pemetrexed.

** Verwijst naar de NCI CTCAE criteria (versie 3.0; NCI 2003) voor elke toxiciteitsklasse. De gerapporteerde cijfers die hier getoond worden, zijn in overeenstemming met CTCAE versie 3.0.

*** De geïntegreerde tabel van bijwerkingen combineert de resultaten van de JMEN pemetrexed onderhoudsstudie (N=663) en de PARAMOUNT continuation pemetrexed maintenance studie (N=539).

**** Gecombineerde term, waaronder verhoogd serum/bloedcreatinine, verlaagde glomerulusfiltratiesnelheid, nierfalen en andere nier-/urogenitale aandoeningen.

Klinisch relevante CTC-toxiciteit van enige klasse die werd gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 5\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie pemetrexed kregen toegewezen, waren onder andere: met koorts gepaard gaande neutropenie, infectie, verminderde hoeveelheid bloedplaatjes, diarree, constipatie, alopecia, pruritus/jeuk, koorts (zonder neutropenie), aandoeningen aan het oogoppervlak (waaronder conjunctivitis), verhoogde traanafscheiding, duizeligheid en motorische neuropathie.

Klinisch relevante CTC-toxiciteit die werd gemeld bij $< 1\%$ van de patiënten die na willekeurige selectie pemetrexed kregen toegewezen waren onder andere: allergische reactie/overgevoeligheid, erythema multiforme, supraventriculaire aritmie en longembolie.

De veiligheid werd bepaald voor patiënten die werden gerandomiseerd om pemetrexed te krijgen (N=800). De incidentie van bijwerkingen is geëvalueerd bij patiënten die ≤ 6 pemetrexed onderhoudskuren kregen (N=519) en vergeleken met patiënten die > 6 pemetrexedkuren kregen (N=281). Toename in bijwerkingen (alle klassen) werd waargenomen bij langduriger blootstelling. Bij langere blootstelling aan pemetrexed (≤ 6 cycli: 3,3%, > 6 cycli: 6,4%; $p=0,046$) werd er een significante verhoging in incidentie van mogelijk studiegeneesmiddelgerelateerde graad 3/4 neutropenie waargenomen. Bij langere blootstelling werden er echter geen statistisch significante verschillen in enige andere individuele graad 3/4 /5 bijwerkingen gezien.

Tijdens klinische onderzoeken met pemetrexed zijn soms ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld, inclusief myocardinfarct, angina pectoris, cerebrovasculair accident en T.I.A. (transient ischaemic attack), 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.

Zeldzame gevallen van hepatitis, mogelijk ernstig, zijn gemeld tijdens klinische studies met pemetrexed.

Pancytopenie is soms gerapporteerd tijdens klinische studies met pemetrexed.

Tijdens klinisch onderzoek zijn zelden gevallen van colitis (waaronder intestinale en rectale bloedingen, soms fataal, intestinale perforatie, intestinale necrose en tyflitis) gemeld bij patiënten die behandeld werden met pemetrexed.

Tijdens klinisch onderzoek zijn zelden gevallen van interstitiële pneumonitis met ademhalingsinsufficiëntie, soms fataal, gemeld bij patiënten die behandeld werden met pemetrexed.

Gezamenlijke gevallen van oedeem bij patiënten die behandeld werden met pemetrexed zijn soms gemeld.

Oesofagitis/bestralingsoesofagitis is soms gerapporteerd gedurende klinische onderzoeken met pemetrexed.

Sepsis, soms dodelijk, is in klinische onderzoeken met pemetrexed vaak gerapporteerd.

De volgende ongewenste voorvallen zijn gerapporteerd tijdens postmarketing ervaring in met pemetrexed behandelde patiënten:

Hyperpigmentatie is vaak gemeld.

Gevallen van acuut nierfalen zijn soms gerapporteerd met pemetrexed alleen of in associatie met andere chemotherapeutische middelen (zie rubriek 4.4). Na het in de handel brengen van het middel werden nefrogene diabetes insipidus en tubulaire niernecrose gemeld met onbekende frequentie.

Gevallen van bestralingspneumonitis zijn soms gemeld bij patiënten die behandeld werden met bestraling voorafgaand, gedurende of na hun pemetrexedtherapie (zie rubriek 4.4).

Gevallen van "radiation recall" zijn zelden gemeld bij patiënten die eerder radiotherapie hebben gekregen (zie rubriek 4.4).

Gevallen van perifere ischaemie, die af en toe kunnen leiden tot necrose van een extremiteit, zijn soms gemeld.

Gevallen van aandoeningen met huidblaasjes, waaronder stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, die in enkele gevallen fataal waren, zijn zelden gerapporteerd.

Zelden is immuungemedieerde hemolytische anemie gerapporteerd bij patiënten die met pemetrexed behandeld zijn.

Er zijn zeldzame gevallen van anafylactische shock gemeld.

Er is met een onbekende frequentie erythemateus oedeem voornamelijk van de onderste ledematen gerapporteerd. Infectieuze en niet-infectieuze aandoeningen van de dermis, de hypodermis en/of het onderhuidse weefsel zijn gemeld met een niet bekende frequentie (bijv. acute bacteriële dermo-hypodermatitis, pseudocellulitis en dermatitis).

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 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: Foliumpzuuranalogen, ATC code: L01BA04.

ALIMTA (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 Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ALIMTA in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de toegekende indicaties (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid

Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase-3-onderzoek naar ALIMTA plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura, heeft aangetoond dat patiënten behandeld met ALIMTA 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-B₁₂-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-B₁₂-supplementen ontvingen gedurende het gehele verloop van de onderzoeksbehandeling (volledig gesupplementeerd). De resultaten van deze werkzaamheidsanalyses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

**Werkzaamheid van ALIMTA plus cisplatine versus cisplatine
bij maligne mesothelioom van de pleura**

| werkzaamheidsparameter | gerandomiseerde en behandelde patiënten | | volledig gesupplementeerde patiënten | |
|--|---|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | ALIMTA/ cisplatine (n = 226) | cisplatine (n = 222) | ALIMTA/ 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* | 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* | 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* | 0,001 | | 0,001 | |
| totale responspercentage** (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* | < 0,001 | | < 0,001 | |

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval

* p-waarde heeft betrekking op vergelijking tussen groepen.

** In de ALIMTA/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (n = 225) en volledig gesupplementeerd (n = 167)

Met de Lung Cancer Symptom Scale werd in de ALIMTA/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 ALIMTA/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 ALIMTA werden behandeld, zijn beperkt. ALIMTA werd in een dosis van 500 mg/m² als enkelvoudig agens onderzocht bij 64 chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura. Het totale responspercentage was 14,1%.

NSCLC, tweedelijnsbehandeling

Een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label-fase-3-onderzoek naar ALIMTA 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 ALIMTA (Intent To Treat populatie n = 283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n = 288). Eerdere chemotherapie omvatte geen ALIMTA. Een analyse van de impact NSCLC histologie op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor ALIMTA 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 ALIMTA 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).

Werkzaamheid van ALIMTA versus docetaxel bij NSCLC-ITT-populatie

| | ALIMTA | 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 geïnccludeerde 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 werkzaamheidseindpunten werden ook uitgevoerd op de Protocol Qualified (PQ) populatie. Analyses van werkzaamheid op de PQ-populatie komen overeen met de analyses voor de ITT-populatie en ondersteunen dat AC niet inferieur is aan GC.

Progressievrije overleving (PFS) en totale responspercentage waren gelijk tussen de behandelingsarmen: mediaan PFS was 4,8 maanden voor ALIMTA 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 ALIMTA 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.

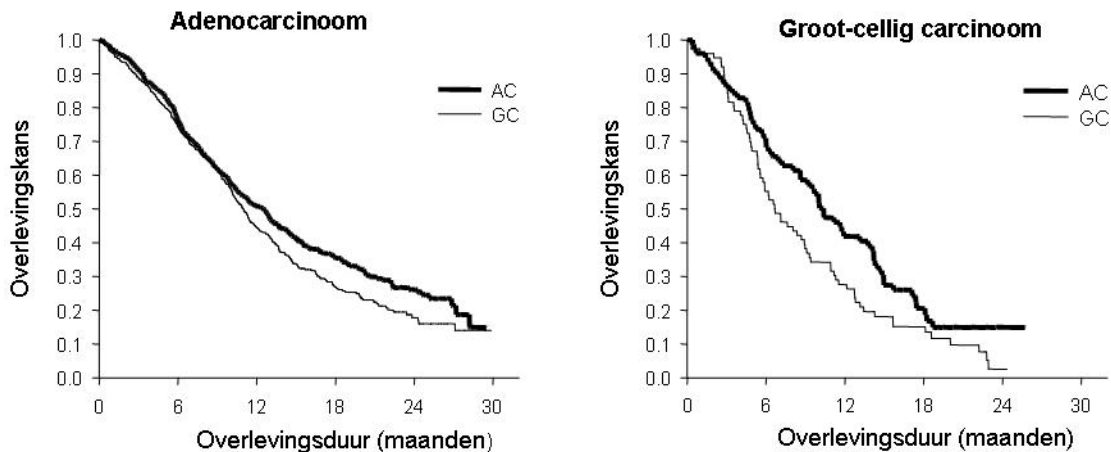
Werkzaamheid van ALIMTA + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen.

| ITT-populatie en histologische subgroepen | Mediane totale overleving in maanden (95% BI) | | | | Aangepast hazard ratio (HR) (95% BI) | Superioriteit p-waarde |
|---|---|--------|--------------------------|--------|--------------------------------------|------------------------|
| | ALIMTA + 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 – 11,6) | 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 ALIMTA plus cisplatine binnen de histologische subgroepen.

Patiënten die met ALIMTA 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 erythropoetine/ darbopoetine (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

JMEN

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3 studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met ALIMTA 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 vertoonden na 4 kuren eerstelijnsdoublettherapie met cisplatine of carboplatine in combinatie met gemcitabine, paclitaxel of docetaxel. Eerstelijnsdoublettherapie met ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA.

De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de ALIMTA-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 ALIMTA-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 ALIMTA-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 ALIMTA-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 ALIMTA-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 ALIMTA-arm en 13,6 maanden in de placebo-arm (hazard ratio = 0,71, 95% BI: 0,56-0,88, $p = 0,002$).

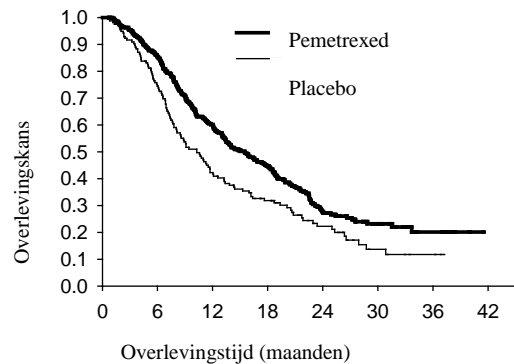
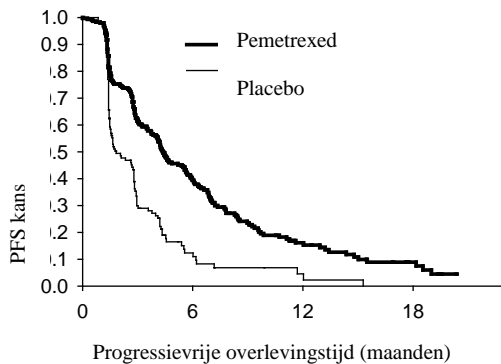
De PFS- en OS-resultaten bij patiënten met plaveiselcelhistologie duiden niet op voordeel van ALIMTA vergeleken met placebo.

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

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

Progressievrije overleving

Totale overleving



PARAMOUNT

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 3-studie (PARAMOUNT) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van continuation maintenance behandeling met ALIMTA 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 ALIMTA met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten ≥ 6 kuren onderhoudsbehandeling met ALIMTA af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren ALIMTA betekent.

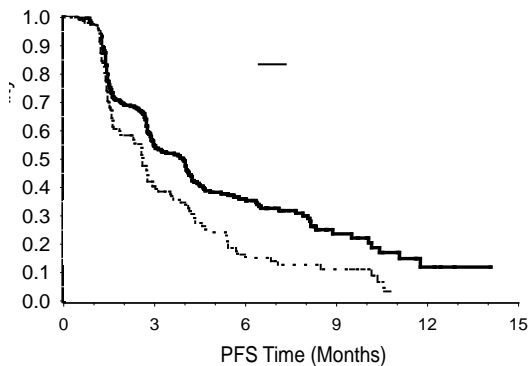
De studie voldeed aan het primaire eindpunt en liet een statistisch significante verbetering in PFS zien in de ALIMTA-arm vergeleken met de placebo-arm (n=472, onafhankelijk gereviewde populatie, mediaan van respectievelijk 3,9 maanden en 2,6 maanden) (hazard ratio = 0,64, 95% BI: 0,51-0,81, p=0,0002).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

Na inductiebehandeling met ALIMTA/cisplatine (4 kuren) was behandeling met ALIMTA 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 ALIMTA-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 ALIMTA 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

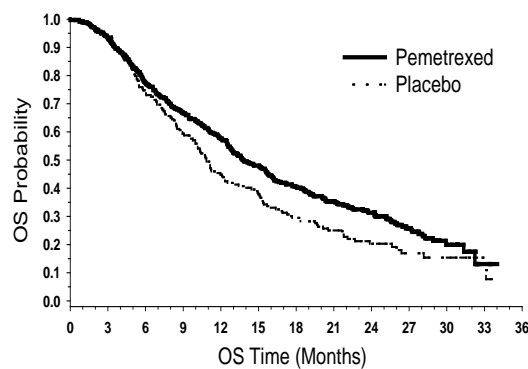
na 2 jaar waren voor patiënten op ALIMTA respectievelijk 58% en 32%, vergeleken met 45% en 21% voor patiënten op placebo. Vanaf het begin van de eerstelijnsinductiebehandeling met ALIMTA/cisplatine was de mediane OS 16,9 maanden in de ALIMTA-arm en 14,0 maanden in de placebo-arm (hazard ratio= 0,78, 95% BI= 0,64-0,96). Het percentage patiënten dat na de studie medicatie kreeg was 64,3% voor ALIMTA en 71,7% voor placebo.

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

Progressievrije overleving



Totale overleving



De ALIMTA onderhoudsveiligheidsprofielen van de twee studies JMEN en PARAMOUNT waren 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/m² en geïnfundeerd gedurende een periode van 10 minuten. Pemetrexed heeft een steady-state-verdelingsvolume van 9 l/m². *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 transporter 3). De totale systemische klaring van pemetrexed is 91,8 ml/min en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 3,5 uur bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van 90 ml/min). De variabiliteit in klaring tussen patiënten is matig

(19,3%). De totale systemische blootstelling (AUC) en de maximale plasmaconcentratie van pemetrexed nemen proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetiek van pemetrexed is consistent gedurende meervoudige behandelingscycli.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol.
Zoutzuur.
Natriumhydroxide.

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.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
3 jaar

Gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen

Wanneer ze volgens de instructies worden bereid, bevatten gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met ALIMTA geen antimicrobiële conserveringsmiddelen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen en infuusoplossingen met pemetrexed zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product

onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijd tijdens gebruik en de omgevingscondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker (niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ALIMTA 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Type I glazen injectieflacon met rubberen stop die 100 mg pemetrexed bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

ALIMTA 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Type I glazen injectieflacon met rubberen stop die 500 mg pemetrexed bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de reconstitutie en verdere verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons ALIMTA. Elke injectieflacon bevat een overmaat aan pemetrexed om toediening van de aangegeven hoeveelheid te vergemakkelijken.
3. Alimta 100 mg
Reconstitueer 100-mg-injectieflacons met 4.2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, wat leidt tot een oplossing die 25 mg/ml pemetrexed bevat.

Alimta 500 mg

Reconstitueer 500-mg-injectieflacons met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, wat leidt tot een oplossing die 25 mg/ml pemetrexed bevat.

Schud elke injectieflacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost. De verkregen oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot geel of groengeel (zonder dat dit de productkwaliteit negatief beïnvloedt). De pH van de gereconstitueerde oplossing is tussen 6,6 en 7,8. **Verdere verdunning is noodzakelijk.**

4. Het juiste volume aan gereconstitueerde pemetrexed-oplossing moet verder worden verdund tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
5. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefin-voering.

6. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
7. Pemetrexed-oplossingen zijn alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voorzorgen voor bereiding en toediening: evenals bij andere potentieel toxische middelen tegen kanker, dient voorzichtigheid te worden betracht bij de verwerking en bereiding van pemetrexed-infuusoplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden. Als een pemetrexed-oplossing in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. Als pemetrexed-oplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nederland

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

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2004
Datum van laatsteverlenging: 20 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10 januari 2019

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