

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Armisarte 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Elke injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Elke injectieflacon met 20 ml concentraat bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Elke injectieflacon met 34 ml concentraat bevat 850 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Elke injectieflacon met 40 ml concentraat bevat 1.000 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtgelige of geelgroenige oplossing.

De pH ligt tussen 7,0 en 8,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maligne mesothelioom van de pleura

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

Niet-kleincellig longcarcinoom

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

Pemetrexed is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom anders dan overwegend plaveiselcelhistologie bij patiënten bij wie de ziekte onmiddellijk na op platina gebaseerde chemotherapie geen progressie heeft vertoond (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Pemetrexed in combinatie met cisplatine

De aanbevolen dosis pemetrexed 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 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 antiemetica en geschikte hydratatie krijgen (zie tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor specifiek doseringsadvies).

Pemetrexed als enkelvoudig agens

Bij patiënten behandeld voor niet-kleincellig longcarcinoom na chemotherapie bedraagt de aanbevolen dosis pemetrexed 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 compleet bloedbeeld, inclusief een differentiële witte bloedcel telling (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: het absolute aantal neutrofielen (ANC) dient ≥ 1500 cellen/mm³ en het aantal bloedplaatjes 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 pemetrexed als enkelvoudig agens of in combinatie met cisplatine.

Tabel 1 – Dosisaanpassingstabel voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Hematologische toxiciteit	
Laagste ANC < 500 /mm ³ en laagste aantal bloedplaatjes ≥ 50.000 /mm ³	75% van vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Laagste aantal bloedplaatjes < 50.000 /mm ³ ongeacht laagste ANC	75% van vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)
Laagste aantal bloedplaatjes < 50.000 /mm ³ met bloeding ^a , ongeacht laagste ANC	50% van vorige dosis (zowel pemetrexed als cisplatine)

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

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

Tabel 2 – Dosisaanpassingstabel voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Niet-hematologische toxiciteiten^{a, b}		
	dosis pemetrexed (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 pemetrexed en cisplatine aangegeven in tabel 3. Patiënten dienen met de behandeling te stoppen als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

Tabel 3 – Dosisaanpassing voor pemetrexed (als enkelvoudig agens of in combinatie) en cisplatine – Neurotoxiciteit		
CTC^a-klasse	dosis pemetrexed (mg/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 pemetrexed dient te worden stopgezet als een patiënt hematologische of niet-hematologische toxiciteit klasse 3 of 4 ondervindt na 2 dosisreducties of onmiddellijk als neurotoxiciteit klasse 3 of 4 wordt waargenomen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

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

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij klinische onderzoeken hadden patiënten met een creatinineklaring van ≥ 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

Armisarte is voor intraveneus gebruik. Het dient te worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten op de eerste dag van iedere cyclus van 21 dagen.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van pemetrexed en voor instructies over verdunning van Armisarte voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pemetrexed kan de beenmergfunctie onderdrukken wat zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie (of pancytopenie) (zie rubriek 4.8). Myelosuppressie is meestal de dosisbeperkende toxiciteit. Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op myelosuppressie en pemetrexed mag pas worden toegediend aan patiënten als het absolute aantal neutrofielen (ANC) naar ≥ 1500 cellen/mm³ en het aantal bloedplaatjes naar ≥ 100.000 cellen/mm³ is teruggekeerd. Dosisreducties voor volgende cycli zijn gebaseerd op laagste ANC, laagste aantal bloedplaatjes 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 corticosteroïd waren voorbehandeld zijn huidreacties gemeld. Voorbehandeling met dexamethason (of equivalent) kan de incidentie en ernst van huidreacties verminderen (zie rubriek 4.2).

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

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dienen af te zien van het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (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 ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Ernstige niervoervallen, inclusief acuut nierfalen, zijn gerapporteerd bij alleen pemetrexed of in verband met andere chemotherapeutische middelen. Veel van deze patiënten waarbij dit optrad, hadden een onderliggende risicofactor voor de ontwikkeling van niervoervallen, inclusief dehydratie of reeds bestaande hypertensie of diabetes. Na het in de handel brengen van het middel werden bij gebruik van pemetrexed alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen ook nefrogene diabetes insipidus en 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. Uit fase 2-onderzoek met pemetrexed bij 31 patiënten met solide tumoren en stabiel vocht in de derde ruimte bleek, vergeleken met patiënten zonder vochtophopingen in de derde ruimte, geen verschil in genormaliseerde plasmaconcentratie of klaring met betrekking tot pemetrexed-dosering. Derhalve dient drainage van vochtophoping in de derde ruimte voorafgaand aan behandeling met pemetrexed overwogen te worden, maar dit hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Vanwege de gastro-intestinale toxiciteit van pemetrexed wanneer het in combinatie met cisplatine gegeven wordt, is ernstige uitdroging waargenomen. Derhalve dienen patiënten een adequate behandeling met anti-emetica te krijgen en een toereikende 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 3 maanden daarna geen kind te verwekken. Aanbevolen wordt gebruik te maken van anticonceptiemiddelen of onthouding. Vanwege de mogelijkheid dat behandeling met pemetrexed irreversibele onvruchtbaarheid kan veroorzaken, wordt mannen aangeraden advies in te winnen over spermaopslag voordat ze met de behandeling beginnen.

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pemetrexed wordt voornamelijk onveranderd renaal geëlimineerd via tubulaire secretie en in mindere mate door glomerulaire filtratie. Gelijktijdige toediening van nefrotoxische werkzame stoffen (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 stoffen worden gecombineerd met pemetrexed. Indien nodig dient de creatinineklaring nauwlettend te worden gecontroleerd.

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

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 45 tot 79 ml/min) dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen) of acetylsalicylzuur in hogere doses te worden vermeden gedurende 2 dagen vóór, op de dag van en 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.4).

In afwezigheid van gegevens met betrekking tot mogelijke interactie met NSAID's die een langere halfwaardetijd hebben, zoals piroxicam of rofecoxib, dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie te worden onderbroken gedurende ten minste 5 dagen vóór, op de dag van en ten minste 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 gastro-intestinale toxiciteit.

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

Interacties die algemeen voorkomen bij alle cytotoxica

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Pemetrexed kan genetisch schadelijke effecten hebben. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende de behandeling met pemetrexed en gedurende 6 maanden na het voltooiën van de behandeling.

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

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pemetrexed bij zwangere vrouwen, maar van pemetrexed, evenals van andere antimetaboliëten, wordt vermoed dat het ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit 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 effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met pemetrexed (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

Pemetrexed heeft geen of een verwaarloosbare invloed 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 maag-darmstelseltoxiciteit, tot uiting komend als anorexie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, faryngitis, mucositis en stomatitis. Andere bijwerkingen omvatten nieraandoeningen, verhoogde aminotransferasen, alopecia, vermoeidheid, uitdroging, huiduitslag, infectie/sepsis en neuropathie. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

Tabel van bijwerkingen

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

Bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak: $\geq 1/10$; 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 vastgesteld).

Tabel 4. Frequenties van alle graden bijwerkingen uit de registratiestudies ongeacht causaliteit: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (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	Febriele neutropenie, Verlaagde bloedplaatjes	Pancytopenie	Auto-immune hemolytische anemie		
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Uitdroging				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Smaakstoornis Perifere motorische neuropathie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid	Beroerte Ischemisch infarct Intracraniale bloeding			
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis Droge ogen Verhoogde traanvloed Keratoconjunctivitis sicca Ooglidooedeem Aandoeningen van het oogoppervlak				
Hart-aandoeningen		Hartfalen Aritmie	Angina Hartinfarct Coronaire hartziekte Supraventriculaire aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Perifere ischemie ^c			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en			Pulmonale embolie			

mediastinum-aandoeningen			Interstitiële pneumonitis ^b _d			
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Stomatitis Anorexie Braken Diarree Misselijkheid	Dispepsie Constipatie Buikpijn	Rectale hemorragie Maagdarm- bloeding Darm- perforatie Oesofagitis Colitis ^e			
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogd alanine- transferase Verhoogd aspartaat- transferase		Hepatitis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag Huid- afschilfering	Hyperpigmentatie Pruritus Erythema multiforme Haaruitval Urticaria		Erytheem	Stevens- Johnson- syndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Pemphigus Bulleuze dermatitis Erythema- teus oedeem ^f Pseudo- cellulitis Dermatitis Eczeem Prurigo	
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verlaagde creatinine- klaring, Verhoogd bloed- creatinine ^e	Nierfalen, Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid				Nefrogene diabetes insipidus Tubulaire niernecrose
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Vermoeid- heid	Pyrexie Pijn Oedeem Pijn op de borst Slijmvlies- ontsteking				
Onderzoeken		Verhoogd gamma- glutamyl- transferase				
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Bestralings- oesofagitis, Bestralings- pneumonitis	Recall- fenomeen		

- ^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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tot de gemelde symptomen van overdosering behoren neutropenie, anemie, trombocytopenie, mucositis, sensorische polyneuropathie en huiduitslag. Tot de verwachte complicaties van overdosering behoren beenmergsuppressie die zich uit in neutropenie, trombocytopenie en anemie. Daarnaast kunnen infectie met of zonder koorts, diarree en/of mucositis worden waargenomen. Als overdosering wordt vermoed, dienen patiënten te worden gecontroleerd met een compleet bloedbeeld en dienen zij zo nodig 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 categorie: Antineoplastische middelen, foliumzuuranalogen, ATC-code: L01BA04.

Pemetrexed (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 de werkzame stof 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 pemetrexed in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de toegekende indicaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische werkzaamheid

Mesothelioom

EMPHACIS, een multicentrisch, gerandomiseerd, enkelblind fase 3-onderzoek naar pemetrexed plus cisplatine versus cisplatine bij chemotherapie-naïeve patiënten met maligne mesothelioom van de pleura,

heeft aangetoond dat patiënten behandeld met pemetrexed en cisplatine een klinisch betekenisvol mediaan overlevingsvoordeel van 2,8 maanden hebben ten opzichte van patiënten die alleen cisplatine ontvangen.

Tijdens het onderzoek werden laaggedoseerde foliumzuur en vitamine 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 onderzoeksgeneesmiddel 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:

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

werkzaamheidsparameter	gerandomiseerde en behandelde patiënten		volledig gesupplementeerde patiënten	
	Pemetrexed/ cisplatine (n = 226)	cisplatine (n = 222)	Pemetrexed/ cisplatine (n = 168)	cisplatine (n = 163)
mediane totale overleving (maanden) (95%-BI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
log rank 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 pemetrexed/cisplatinegroep, gerandomiseerd en behandeld (n=225) en volledig gesupplementeerd (n=167)

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

De gegevens over patiënten met maligne mesothelioom van de pleura die alleen met pemetrexed werden behandeld, zijn beperkt. Pemetrexed werd in een dosis van 500 mg/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 pemetrexed versus docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na voorafgaande chemotherapie wees op een mediane overlevingsduur van 8,3 maanden voor patiënten behandeld met pemetrexed (Intent To Treat populatie n=283) en 7,9 maanden voor patiënten behandeld met docetaxel (ITT n=288). Eerdere chemotherapie omvatte geen pemetrexed. Een analyse van de impact van NSCLC histologie

op het behandelingseffect op de totale overleving was gunstig voor pemetrexed versus docetaxel bij NSCLC niet-plaveisel histologie (n=399; 9,3 versus 8,0 maanden, aangepaste 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, aangepaste HR=1,56; 95% BI=1,08-2,26; p=0,018). Er werden geen klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel van pemetrexed gezien tussen de histologische subgroepen.

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

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

	Pemetrexed	docetaxel
overlevingsduur (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ mediaan (m)	8,3	7,9
▪ 95%-BI voor mediaan	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95%-BI voor HR	(0,82 – 1,20)	
▪ non-inferiority p-waarde (HR)	0,226	
progressievrije overleving (maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,9	2,9
▪ HR (95%-BI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
tijd tot behandelingsfalen (TTTF – maanden)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediaan	2,3	2,1
▪ HR (95%-BI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
respons (n: gekwalificeerd voor respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ responspercentage (%) (95%-BI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ stabiele ziekte (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, eerstelijnsbehandeling

Een multicenter, gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie met pemetrexed plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine in chemotherapie-naïeve patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd (stadium IIIB of IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) liet zien dat pemetrexed plus cisplatine (Intent-to-treat [ITT] populatie n=862) voldeed aan het primaire eindpunt en vergelijkbaar klinisch effect had als gemcitabine plus cisplatine (ITT n=863) in totale overleving (aangepaste hazardratio 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 pemetrexed plus cisplatine versus 5,1 maanden voor gemcitabine plus cisplatine (aangepaste hazardratio 1,04; 95% BI 0,94-1,15), en totaal responspercentage was 30,6% (95% BI 27,3-33,9) voor pemetrexed plus cisplatine versus 28,2% (95% BI 25,0-31,4) voor gemcitabine plus cisplatine.

PFS data werden gedeeltelijk bevestigd door een onafhankelijk review (400/1725 patiënten werden willekeurig geselecteerd voor review).

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

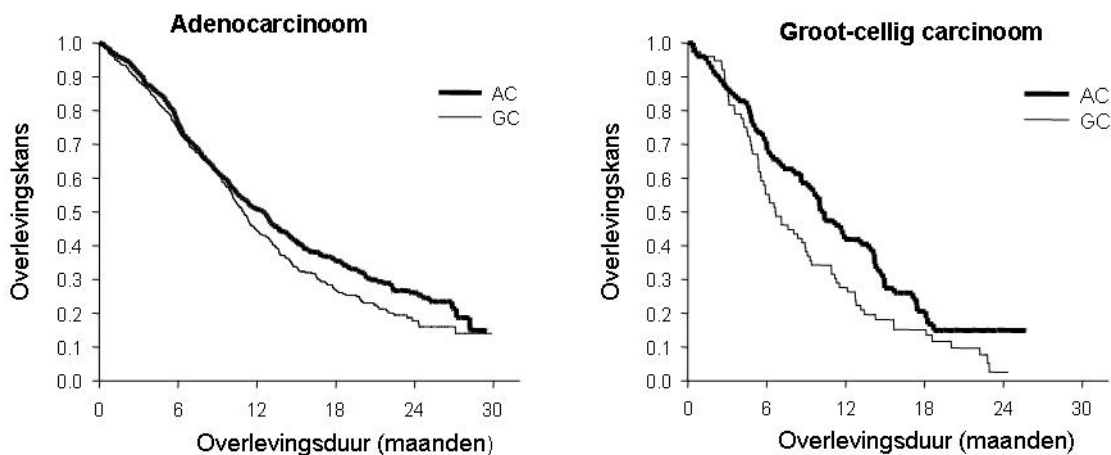
Tabel 7. Werkzaamheid van pemetrexed + cisplatine vs. gemcitabine + cisplatine bij eerstelijns niet-kleincellig longcarcinoom – ITT-populatie en histologische subgroepen.

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

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

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

Kaplan-meiercurven van totale overleving per histologie



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

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

NSCLS, onderhoudsbehandeling

JMEN

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (JMEN) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC (Best Supportive Care, beste ondersteunende zorg) ($n=441$) met die van placebo plus BSC ($n=222$) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die geen progressie vertoonde na 4 kuren eerstelijnsdoublettherapie met cisplatine of carboplatine in combinatie met gemcitabine, paclitaxel of docetaxel. Eerstelijnsdoublettherapie met pemetrexed was daarin niet opgenomen. Alle in deze studie geïnccludeerde patiënten hadden een ECOG-scorestatus 0 of 1. Patiënten ontvingen

onderhoudsbehandeling totdat progressie van de ziekte optrad. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de randomisatietijd na voltooiing van de eerstelijns(inductie)therapie. Patiënten ontvingen gemiddeld 5 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 3,5 placebokuren. Een totaal van 213 patiënten (48,3%) voltooide ≥ 6 en een totaal van 103 patiënten (23,4%) voltooide ≥ 10 behandelingskuren met pemetrexed.

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

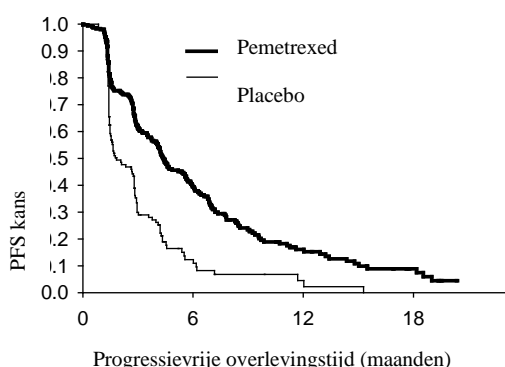
In overeenstemming met andere pemetrexed-studies werd in JMEN een verschil in werkzaamheid volgens NSCLC-histologie waargenomen. Bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie ($n=430$, onafhankelijk gereviewde populatie) was de mediane PFS 4,4 maanden in de pemetrexed-arm en 1,8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

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

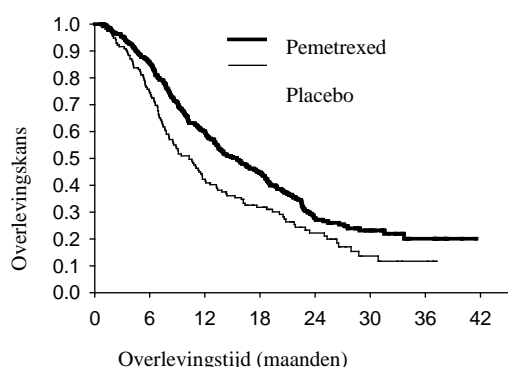
Er zijn binnen de histologische subgroepen geen klinisch relevante verschillen waargenomen met betrekking tot het veiligheidsprofiel van pemetrexed.

JMEN: Kaplan-meiercurven van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving van pemetrexed 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 voortgezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed plus BSC ($n=359$) met die van placebo plus BSC ($n=180$) bij patiënten met lokaal gevorderd (stadium IIIB) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC, anders dan overwegend plaveiselcelhistologie die geen progressie vertoonden na 4 kuren eerstelijnscombinatietherapie van pemetrexed met cisplatine. Van de 939 patiënten die behandeld waren met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling, werden 539 patiënten

gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed of placebo. Van de gerandomiseerde patiënten had 44,9% een complete/partiële respons op pemetrexed plus inductie met cisplatine en 51,9% had een respons van stabiele ziekte.

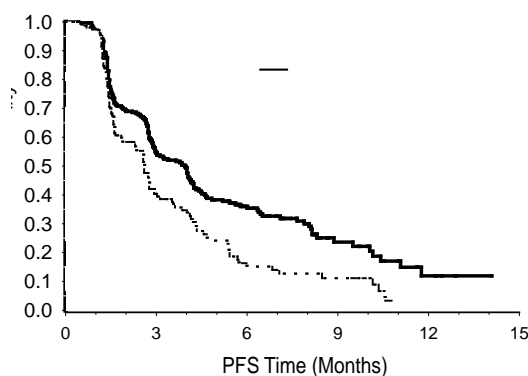
Patiënten gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling moesten een ECOG performancestatus hebben van 0 tot 1. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling met pemetrexed plus cisplatine inductiebehandeling tot de start van de onderhoudsbehandeling was 2,96 maanden in zowel de pemetrexed-arm als in de placebo-arm. Gerandomiseerde patiënten kregen onderhoudsbehandeling tot het moment van progressie van de ziekte. Werkzaamheid en veiligheid werden gemeten vanaf de tijd van randomisatie na voltooiing van de eerstelijns (inductie) behandeling. Patiënten kregen mediaan een behandeling van 4 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed en 4 kuren placebo. In totaal 169 patiënten (47,1%) maakten ≥ 6 kuren onderhoudsbehandeling met pemetrexed af, hetgeen ten minste 10 volledige kuren pemetrexed betekent.

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

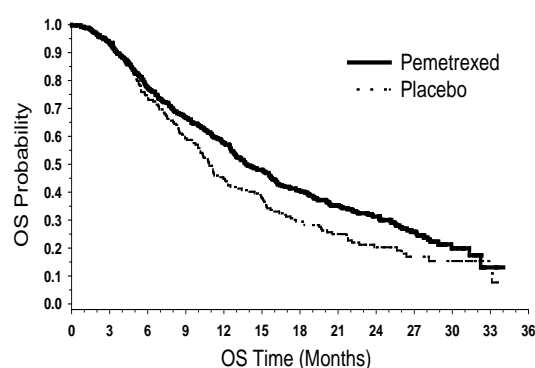
Na inductiebehandeling met pemetrexed/cisplatine (4 kuren) was behandeling met pemetrexed voor OS statistisch superieur aan placebo (mediaan 13,9 maanden versus 11,0 maanden, hazardratio=0,78, 95% BI=0,64-0,96, $p=0,0195$). Ten tijde van deze finale overlevingsanalyse waren in de pemetrexed-arm 28,7%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

PARAMOUNT: Kaplan-meiercurve van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS “overall survival”) van voortgezette onderhoudsbehandeling met pemetrexed versus placebo bij patiënten met NSCLC anders dan overwegend plaveiselcelhistologie (gemeten vanaf de randomisatie)

Progressievrije overleving



Totale overleving



De pemetrexed 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. Onderzoeken *in vitro* 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. Onderzoeken *in vitro* 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 reproductietoxiciteit gekenmerkt door verminderde vruchtbaarheidscijfers en testikelatrofie. In een studie die werd uitgevoerd bij beagle honden zijn bij een intraveneuze bolusinjectie gedurende 9 maanden, zijn bevindingen gedaan in de testikels van de honden (degeneratie/necrose van het zaadepitheel). Dit wijst erop dat pemetrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen. De vrouwelijke vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol (voor pH-aanpassing)
Citroenzuur
Methionine
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Armisarte bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, wat resulteert in afbraak van cisplatine.

Intraveneuze lijnen moeten na toediening van Armisarte worden doorgespoeld.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

18 maanden

Houdbaarheid na opening van de injectieflacon

Injectieflacon van 4 ml (100 mg/4 ml)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 2°C–8°C.

Injectieflacons van 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) en 40 ml (1000 mg/40 ml)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 14 dagen bij 2°C–8°C.

De rubber stop van een injectieflacon mag maximaal twee keer worden doorgeprikt om de inhoud eruit te verwijderen.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossing met pemetrexed is aangetoond in 5% glucose en 0,9% natriumchloride gedurende 24 uur bij kamertemperatuur, en 7 dagen indien gekoeld bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de andere omgevingscondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze normaal gesproken niet langer bedragen dan 24 uur bij 2°C–8°C, tenzij de methode van opening/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde steriele condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C–8°C).

Niet in de vriezer bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (type I) met type I-(bromobutyl)rubberen serumstop en een aluminium dop met disk van polypropyleen. Injectieflacons kunnen wel of niet zijn voorzien van een beschermhuls.

Verpakkingsgrootten

1 injectieflacon van 4 ml (100 mg/4 ml)

1 injectieflacon van 20 ml (500 mg/20 ml)

1 injectieflacon van 34 ml (850 mg/34 ml)

1 injectieflacon van 40 ml (1.000 mg/40 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Armisarte.
3. Armisarte mag alleen worden verdund met 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing, zonder conserveermiddel. Het juiste volume pemetrexed-concentraat moet worden verdund tot 100 ml met 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing en worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
4. Pemetrexed-infuusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefin-voering.
5. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag niet worden toegediend.
6. De rubber stop van een injectieflacon mag maximaal twee keer worden doorgeprikt om de inhoud eruit te verwijderen. Al het ongebruikte geneesmiddel dat is achtergebleven in de injectieflacon en waarvan de houdbaarheid na opening is verstreken, 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Kroatië

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Italië

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Boekarest
Roemenië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet van toepassing.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Armisarte 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pemetrexed

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

Iedere injectieflacon van 4 ml bevat 100 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).
Iedere injectieflacon van 20 ml bevat 500 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).
Iedere injectieflacon van 34 ml bevat 850 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).
Iedere injectieflacon van 40 ml bevat 1.000 mg pemetrexed (als pemetrexeddiacide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trometamol, citroenzuur, methionine en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.

injectieflacon van 4 ml
injectieflacon van 20 ml
injectieflacon van 34 ml
injectieflacon van 40 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Mag alleen in 5% glucoseoplossing of in 0,9% natriumchlorideoplossing worden verdund.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

IJsland

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

EU/1/15/1063/001 4 ml injectieflacon

EU/1/15/1063/002 20 ml injectieflacon

EU/1/15/1063/004 34 ml injectieflacon

EU/1/15/1063/003 40 ml injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Armisarte 25 mg/ml steriel concentraat
pemetrexed
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/4 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Armisarte 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pemetrexed
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1.000 mg/40 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Armisarte 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie pemetrexed

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Armisarte en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Armisarte en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Armisarte is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van kanker. Het bevat de werkzame stof pemetrexed. Pemetrexed behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staan als folinezuur-analogen. Het verstoort processen die essentieel zijn voor de deling van cellen.

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

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

Vóór elke infusie zullen bloedmonsters bij u worden afgenomen om te beoordelen of uw nier- en leverfunctie voldoende zijn en om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft om Armisarte toegediend te krijgen. Afhankelijk van uw algemene toestand en bij te lage aantallen bloedcellen kan uw arts besluiten de dosis te wijzigen of uw behandeling uit te stellen. Als u tevens cisplatine krijgt toegediend, zal uw arts ervoor zorgen dat u voldoende vocht toegediend krijgt en de juiste behandeling ontvangt vóór en na toediening van cisplatine om braken te voorkomen.

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

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

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

Als u een vochtophoping rond uw longen heeft, kan uw arts besluiten de vloeistof te verwijderen voordat u Armisarte krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar aangezien er geen ervaring is met dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Armisarte nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen tegen pijn of ontsteking (zwelling), zoals zogenoemde 'niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen' (NSAID's), inclusief geneesmiddelen die zijn gekocht zonder doktersrecept (zoals ibuprofen). Er zijn vele soorten NSAID's met verschillende werkingsduur. Op basis van de geplande datum van uw infusie met Armisarte en/of de status van uw nierfunctie, moet uw arts u adviseren over welke geneesmiddelen u kunt gebruiken en wanneer u deze kunt gebruiken. Vraag bij twijfel uw arts of apotheker of één van uw geneesmiddelen een NSAID is.

Net als andere geneesmiddelen voor chemotherapie wordt Armisarte niet aanbevolen in combinatie met levende verzwakte vaccins. Waar mogelijk dienen geïnactiveerde vaccins te worden gebruikt.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met Armisarte.

Vruchtbaarheid

Mannen wordt geadviseerd tijdens de behandeling geen kind te verwekken en gedurende 3 maanden na behandeling met Armisarte. Gedurende de behandeling en tot 3 maanden na behandeling moet dus een effectieve anticonceptiemethode worden toegepast. Vraag uw arts of apotheker om advies als u gedurende de behandeling of in de 3 maanden na behandeling een kind wilt verwekken. Armisarte kan bij u de mogelijkheid om kinderen te krijgen beïnvloeden. Vraag uw arts om advies over spermaopslag voordat u met uw behandeling begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Armisarte 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt altijd aan u gegeven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De dosis Armisarte is 500 milligram voor iedere vierkante meter van het oppervlakte van uw lichaam. Uw lengte en gewicht worden gemeten om de oppervlakte van uw lichaam te berekenen. Uw arts zal deze lichaamsoppervlakte gebruiken om de juiste dosis voor u te berekenen. Afhankelijk van de aantallen cellen in uw bloed en uw algemene toestand kan deze dosis worden aangepast of kan de behandeling worden uitgesteld. Een ziekenhuisapotheker, verpleegkundige of arts zal het Armisarte-concentraat gemengd hebben met 5% glucose-oplossing voor injectie of 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie voordat dit aan u wordt toegediend.

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

De toediening van Armisarte in combinatie met cisplatine:

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

Doorgaans krijgt u om de 3 weken een infuus.

Aanvullende medicatie:

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

Vitaminesupplementen: uw arts zal u foliumzuur (vitamine) of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 microgram) voorschrijven dat u eenmaal daags via de mond moet innemen tijdens uw behandeling met Armisarte. U moet ten minste 5 doses innemen gedurende de zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis Armisarte. U moet het foliumzuur gedurende 21 dagen na de laatste dosis Armisarte blijven gebruiken. U zult tevens een injectie met vitamine B₁₂ (1000 microgram) toegediend krijgen in de week vóór toediening van Armisarte en daarna ongeveer om de 9 weken (dat overeenkomt met 3 kuren met Armisarte). U krijgt vitamine B₁₂ en foliumzuur om de mogelijke toxische effecten van de behandeling tegen kanker te verminderen.

Uw toestand wordt tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd. Dit wordt standaard gedaan met bloedonderzoeken, waaronder controle van de werking van uw lever en uw nieren. Afhankelijk van de uitslagen van deze onderzoeken kan uw dosis worden aangepast of kan de behandeling worden uitgesteld.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

Andere bijwerkingen van Armisarte kunnen zijn:

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

- Infectie
- Faryngitis (keelpijn)
- Laag aantal neutrofiele granulocyten (een type witte bloedcel)
- Laag aantal witte bloedcellen
- Lage hemoglobinespiegel
- Pijn, roodheid, zwelling of zweren in de mond
- Verminderde eetlust
- Braken
- Diarree
- Misselijkheid
- Huiduitslag
- Huidschilfering
- Abnormale bloedtesten die een verminderd functioneren van de nieren aantonen
- Vermoeidheid

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

- Bloedinfectie
- Koorts met een laag aantal neutrofiele granulocyten (een type witte bloedcel)
- Laag aantal bloedplaatjes
- Allergische reactie
- Verlies van lichaamsvloeistoffen
- Smaakverandering
- Schade aan de motorische zenuwen die voornamelijk in de armen en benen spierzwakte en spieratrofie (verzwakking) kan veroorzaken
- Schade aan de sensorische zenuwen die gevoelsverlies, brandende pijn en een instabiele gang kan veroorzaken
- Duizeligheid
- Ontsteking of zwelling van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt)
- Droge ogen
- Waterige ogen
- Droogheid van de conjunctiva (het membraan dat de binnenkant van de oogleden en het witte gedeelte van het oog bedekt) en hoornvlies (het heldere vlies voor de iris en pupil)
- Zwelling van de oogleden
- Oogaandoening met droogheid, traanvorming, irritatie en/of pijn

- Hartfalen (aandoening die het pompvermogen van uw hartspier beïnvloedt)
- Onregelmatig hartritme
- Problemen met de spijsvertering (indigestie)
- Verstopping (constipatie)
- Buikpijn
- Lever: toename van chemische stoffen in het bloed die door de lever worden gemaakt
- Toegenomen huidpigmentatie
- Jeuk op de huid
- Uitslag op het lichaam waarbij elke markering er als een schietschijf uitziet
- Haaruitval
- Netelroos
- Stoppen van de werking van de nier
- Verminderd functioneren van de nier
- Koorts
- Pijn
- Te veel vloeistof in het lichaamswefsel die zwelling veroorzaakt
- Pijn op de borst
- Ontsteking en zweervorming aan de slijmvliezen die de binnenkant van het spijsverteringskanaal bedekken

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

- Vermindering van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes
- Beroerte
- Type beroerte waarbij een slagader naar de hersenen is geblokkeerd
- Bloeding in de schedel
- Angina (pijn op de borst die wordt veroorzaakt door een verminderde bloedstroom naar het hart)
- Hartaanval
- Vernauwing of blokkade van de slagaders van het hart
- Verhoogd hartritme
- Gebrekkige verdeling van bloed naar de ledematen
- Blokkade in één van de longslagaders
- Ontsteking en vorming van littekenweefsel aan de binnenkant van de longen met ademhalingsproblemen
- Stromen van helderrood bloed uit het poepgat
- Bloeding van het maag-darmkanaal
- Gescheurde darm
- Ontsteking van de binnenkant van de slokdarm
- Ontsteking van de binnenkant van de dikke darm, die gepaard kan gaan met een bloeding van de darm of het poepgat (alleen waargenomen in combinatie met cisplatine)
- Ontsteking, het lichaam houdt te veel vocht vast (oedeem), rode huid en erosie van het slijmvliesoppervlak van de slokdarm die veroorzaakt wordt door bestralingstherapie
- Longontsteking die door bestralingstherapie veroorzaakt wordt

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Vernietiging van rode bloedcellen
- Anafylactische shock (ernstige allergische reactie)
- Ontstekingsaandoening van de lever
- Roodheid van de huid
- Huiduitslag die tot ontwikkeling komt in een eerder bestraald gebied

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Infecties van de huid en weke delen
- Stevens-Johnsonsyndroom (een soort ernstige reactie van de huid en slijmvliezen die levensbedreigend kan zijn)
- Toxische epidermale necrolyse (een soort ernstige huidreactie die levensbedreigend kan zijn)

- Auto-immuunaandoening die resulteert in huiduitslag en blaarvorming op de benen, armen en buik
- Ontsteking van de huid gekenmerkt door de aanwezigheid van bulten die met vloeistof gevuld zijn
- Kwetsbare huid, blaren en huidbeschadigingen en vorming van littekens op de huid
- Roodheid, pijn en zwelling op voornamelijk de onderste ledematen
- Ontsteking van de huid en vet onder de huid (pseudocellulitis)
- Ontsteking van de huid (dermatitis)
- Huid die ontstoken raakt, jeukt en rood, gescheurd en ruw is
- Intens jeukende plekken

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

- Vorm van diabetes, primair als gevolg van nierziekte
- Aandoening van de nieren waarbij tubulaire epitheelcellen die de nierbuisjes vormen, afsterven

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

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Ongeopende injectieflacon

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na opening van de injectieflacon

Injectieflacon van 4 ml (100 mg/4 ml)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 2°C–8°C.

Injectieflacons van 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) en 40 ml (1000 mg/40 ml)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 14 dagen bij 2°C–8°C.

Infuusoplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infuusoplossing met pemetrexed is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur, en 7 dagen indien gekoeld bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de andere omgevingscondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze normaal gesproken niet langer bedragen dan 24 uur bij 2°C-8°C, tenzij de methode van opening/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde steriele condities heeft plaatsgevonden.

Armisarte mag niet worden gebruikt als er zichtbare deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.

Eventueel ongebruikt concentraat dat is achtergebleven in de injectieflacon en waarvan de houdbaarheid na opening is verstreken, moet worden weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pemetrexed. Elke ml concentraat bevat 25 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexeddiacide).

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 100 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexeddiacide)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 500 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexeddiacide)

Elke injectieflacon van 34 ml bevat 850 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexeddiacide)

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 1.000 mg pemetrexed (in de vorm van pemetrexeddiacide)

De andere stoffen in dit middel zijn trometamol (voor pH-aanpassing), citroenzuur, methionine en water voor injecties.

Hoe ziet Armisarte er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Armisarte, concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze tot lichtgelige of geelgroenige oplossing.

Armisarte wordt geleverd in een injectieflacon van kleurloos glas, met een rubberen stop en een aluminium dop met een disk van polypropyleen. Injectieflacons kunnen wel of niet zijn voorzien van een beschermhuls.

Elke verpakking Armisarte bevat 1 injectieflacon.

Verpakkingsgrootten

1 injectieflacon van 4 ml (100 mg/4 ml)

1 injectieflacon van 20 ml (500 mg/20 ml)

1 injectieflacon van 34 ml (850 mg/34 ml)

1 injectieflacon van 40 ml (1.000 mg/40 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun1

220 Hafnarfjörður

IJsland

Fabrikant

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Kroatië

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (Milano)

Italië

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Boekarest
Roemenië

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

1. Maak gebruik van aseptische techniek tijdens de verdunning van pemetrexed voor toediening via intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Armisarte.
3. Armisarte mag alleen worden verdund met 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing, zonder conserveringsmiddel. Het juiste volume pemetrexed-concentraat moet worden verdund tot 100 ml met 5% glucoseoplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing en worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 10 minuten.
4. Pemetrexed-infusoplossingen die volgens de bovenstaande instructies zijn bereid, zijn compatibel met toedieningssets en infuuszakken van polyvinylchloride met polyolefin-voering. Pemetrexed is onverenigbaar met verdunningsvloeistoffen die calcium bevatten, waaronder Ringer-lactaatoplossing voor injectie en Ringer-oplossing voor injectie.

Armisarte bevat trometamol als hulpstof. Trometamol is onverenigbaar met cisplatine, wat resulteert in afbraak van cisplatine. Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd. Intraveneuze lijnen moeten na toediening van Armisarte worden doorgespoeld.

5. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes worden waargenomen, mag het niet worden toegediend.
6. De rubber stop van een injectieflacon mag maximaal twee keer worden doorgeprikt om de inhoud eruit te verwijderen. Eventueel ongebruikt geneesmiddel dat is achtergebleven in de injectieflacon en waarvan de houdbaarheid na opening is verstreken, of afvalmateriaal, dient te worden afgevoerd volgens de plaatselijke 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-infusoplossingen. Het gebruik van handschoenen wordt aangeraden. Als een pemetrexedoplossing in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. Als pemetrexedoplossingen in contact komen met de slijmvliezen, moet met veel water worden gespoeld. Pemetrexed is geen blaartrekkend middel. Er is geen specifiek antidotum tegen extravasatie van pemetrexed. Er zijn een paar gevallen gemeld van pemetrexedextravasatie, die door de onderzoeker niet als ernstig werden beoordeeld. Extravasatie dient te worden behandeld volgens de standaardpraktijk ter plekke, zoals bij andere niet-blaartrekkende middelen.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van infusoplossing met pemetrexed is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur, en 7 dagen indien gekoeld bewaard. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de andere omgevingscondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze normaal gesproken niet langer bedragen dan 24 uur bij 2°C-8°C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde steriele condities heeft plaatsgevonden.