

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pemetrexed STADA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat enthält 25 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

1 Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1.000 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 140 mg Propylenglycol in jeder 4-ml-Durchstechflasche, was 35 mg/ml entspricht.

Dieses Arzneimittel enthält 700 mg Propylenglycol in jeder 20-ml-Durchstechflasche, was 35 mg/ml entspricht.

Dieses Arzneimittel enthält 1.400 mg Propylenglycol in jeder 40-ml-Durchstechflasche, was 35 mg/ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbe bis braune, braun-gelbe oder grün-gelbe Lösung.

Der pH-Wert des Konzentrats liegt zwischen 8,3 und 9,0.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Malignes Pleuramesotheliom

Pemetrexed STADA® in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignem Pleuramesotheliom.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Pemetrexed STADA® ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur *First-line*-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

Pemetrexed STADA® in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Pemetrexed STADA® in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pemetrexed STADA® darf nur unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Pemetrexed STADA® in Kombination mit Cisplatin

Die empfohlene Dosis von Pemetrexed STADA® beträgt 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht als intravenöse Infusion (IV) über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die Patienten müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten (siehe Cisplatin Gebrauchsinformation für spezielle Dosierungshinweise).

Pemetrexed STADA® in Monotherapie

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed STADA® 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion (IV) über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Prämedikation

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm) erhalten. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B₁₂ (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B₁₂ Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Überwachung

Bei Patienten, die Pemetrexed erhalten, sollte vor jeder Gabe ein vollständiges Blutbild erstellt werden, einschließlich einer Differenzierung der Leukozyten und einer Thrombozytenzählung. Vor jeder Chemotherapie müssen Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion erfolgen. Vor dem Beginn jedes Zyklus müssen die Patienten mindestens die folgenden Werte aufweisen: absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/mm³; Thrombozytenzahl

≥ 100.000 Zellen/mm³. Die Kreatinin-Clearance muss ≥ 45 ml/min betragen.

Das Gesamtbilirubin sollte $\leq 1,5$ -Fache des oberen Grenzwertes betragen. Die alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT) sollte ≤ 3 -Fache des oberen Grenzwertes betragen. Für die alkalische Phosphatase, AST und ALT sind bei Vorliegen von Lebermetastasen Werte ≤ 5 -Fache des oberen Grenzwertes akzeptabel.

Dosisanpassungen

Am Beginn eines neuen Behandlungszyklus muss eine Dosisüberprüfung stattfinden unter Berücksichtigung des Nadirs des Blutbildes oder der maximalen nicht-hämatologischen Toxizität der vorhergehenden Therapiezyklen. Möglicherweise muss die Behandlung verschoben werden, um genügend Zeit zur Erholung zu gestatten. Nach der Erholung müssen die Patienten entsprechend der Hinweise in den Tabellen 1, 2 und 3 auf Seite 2 weiterbehandelt werden, die für Pemetrexed STADA® als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin anzuwenden sind.

Sollten Patienten nicht-hämatologische Toxizität \geq Grad 3 entwickeln (ausgenommen Neurotoxizität), muss die Therapie mit Pemetrexed STADA® unterbrochen werden, bis der Patient den Wert vor der Behandlung oder darunter erreicht hat. Die Behandlung sollte dann entsprechend der Richtlinien in Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Falls eine Neurotoxizität auftritt, muss die Dosis von Pemetrexed und Cisplatin gemäß Tabelle 3 angepasst werden. Die Behandlung ist beim Auftreten von Neurotoxizität Grad 3 oder 4 abzubrechen.

Die Behandlung mit Pemetrexed STADA® muss abgebrochen werden, wenn bei Patienten nach 2 Dosisreduktionen eine hämatologische Toxizität oder nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 auftritt oder sofort beim Auftreten von Grad 3 oder 4 Neurotoxizität.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Klinische Studien ergaben keinen Hinweis, dass bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber im Vergleich zu Patienten im Alter unter 65 Jahren ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht. Es sind keine Dosisreduktionen erforderlich, welche über die für alle Patienten empfohlenen hinausgehen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Pemetrexed STADA® in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignem Pleuramesotheliom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Standardformel nach Cockcroft und Gault oder glomeruläre Filtrationsrate gemessen mit der Tc99m-DPTA Serumclearance-Methode)

Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert durch renale Exkretion eliminiert. In klinischen Studien waren bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min keine

Tabelle 1 – Dosisanpassung für Pemetrexed (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin – Hämatologische Toxizität

Nadir absolute Neutrophilenzahl <500/mm ³ und Nadir Thrombozyten ≥50.000/mm ³	75% der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed als auch Cisplatin)
Nadir Thrombozyten <50.000/mm ³ unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	75% der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed als auch Cisplatin)
Nadir Thrombozyten <50.000/mm ³ mit Blutung ^a unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	50% der vorigen Dosis (sowohl Pemetrexed als auch Cisplatin)

^a Diese Kriterien entsprechen der Definition der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) ≥ CTC Grad 2 Blutung.

Tabelle 2 – Dosisanpassung für Pemetrexed (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin – Nicht-hämatologische Toxizität^{a, b}

	Pemetrexed-Dosis (mg/m²)	Cisplatin-Dosis (mg/m²)
Jede Toxizität Grad 3 oder 4 außer Mukositis	75% der vorigen Dosis	75% der vorigen Dosis
Jede Diarrhö, die eine Hospitalisierung erfordert (unabhängig vom Grad) oder Diarrhö Grad 3 oder 4	75% der vorigen Dosis	75% der vorigen Dosis
Grad 3 oder 4 Mukositis	50% der vorigen Dosis	100% der vorigen Dosis

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

^b Ausgenommen Neurotoxizität

Tabelle 3 – Dosisanpassung für Pemetrexed (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin – Neurotoxizität

CTC^a Grad	Pemetrexed-Dosis (mg/m²)	Cisplatin-Dosis (mg/m²)
0–1	100% der vorigen Dosis	100% der vorigen Dosis
2	100% der vorigen Dosis	50% der vorigen Dosis

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

Dosisanpassungen notwendig, die über die für alle Patienten empfohlenen Dosisanpassungen hinausgehen. Die Datenlage bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min war nicht ausreichend; daher wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurde kein Zusammenhang zwischen AST (SGOT), ALT (SGPT) oder Gesamtbilirubin und der Pharmakokinetik von Pemetrexed beobachtet. Allerdings wurden Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung von > dem 1,5-Fachen des oberen Bilirubin-Grenzwertes und/oder Aminotransferase-Werten von > dem 3,0-Fachen des oberen Grenzwertes (bei Abwesenheit von Lebermetastasen) oder > 5,0-Fachen des oberen Grenzwertes (bei Vorhandensein von Lebermetastasen) nicht speziell in den Studien untersucht.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung/vor der Anwendung von Pemetrexed STADA® siehe Abschnitt 6.6.

Pemetrexed STADA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Pemetrexed STADA® sollte als intravenöse Infusion über 10 Minuten am ersten Tag eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
 Stillen (siehe Abschnitt 4.6).
 Gleichzeitige Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pemetrexed kann die Knochenmarkfunktion unterdrücken; dies manifestiert sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie (oder Panzytopenie) (siehe Abschnitt 4.8). Die Knochenmarksdepression ist üblicherweise die dosislimitierende Toxizität. Patienten müssen im Hinblick auf die Knochenmarksdepression überwacht werden und Pemetrexed darf nicht an Patienten verabreicht werden, bevor deren absolute Neutrophilenzahl wieder einen Wert von ≥1.500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl wieder einen Wert von ≥100.000 Zellen/mm³ erreicht hat. Eine Dosisreduktion für weitere Zyklen basiert auf dem Nadir der absoluten Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl und maximaler nicht-hämatologischer Toxizität, wie sie in den vorangegangenen Behandlungszyklen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine geringere Toxizität und eine Reduktion der Grad 3/4 hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität wie Neutropenie, febrile Neutropenie und Infektion mit

Grad 3/4 Neutropenie wurden beobachtet, wenn eine Vorbehandlung mit Folsäure und Vitamin B₁₂ stattgefunden hatte. Daher müssen alle mit Pemetrexed behandelten Patienten angewiesen werden, Folsäure und Vitamin B₁₂ als prophylaktische Maßnahme zur Reduktion behandlungsbedingter Toxizität anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt wurden, wurden Hautreaktionen berichtet. Eine Vorbehandlung mit Dexamethason (oder Äquivalent) kann die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min wurden nicht in ausreichender Anzahl untersucht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <45 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) müssen die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs) wie Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (> 1,3 g täglich) für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz, für die eine Therapie mit Pemetrexed vorgesehen ist, sollte die Einnahme von NSAIDs mit langer Halbwertszeit für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Über schwerwiegende renale Ereignisse, einschließlich akutem Nierenversagen, wurde bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Viele Patienten, bei denen diese Ereignisse auftraten, hatten entsprechende Risikofaktoren für das Auftreten von renalen Ereignissen, einschließlich Dehydratation, vorbestehendem Bluthochdruck oder Diabetes. Nach dem Inverkehrbringen wurden bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika ebenfalls nephrogener Diabetes insipidus und Nierentubulusnekrose berichtet. Die meisten dieser Ereignisse bildeten sich nach dem Absetzen von Pemetrexed wieder zurück. Die Patienten sind regelmäßig auf akute Nierentubulusnekrose, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie Symptome von nephrogenem Diabetes insipidus (z.B. Hyponatriämie) zu überwachen.

Die Wirkung von Flüssigkeit im transzellulären Raum, wie z.B. Pleuraerguss oder Ascites, auf Pemetrexed ist nicht vollständig bekannt. Eine Phase 2 Studie mit Pemetrexed mit 31 Patienten mit soliden Tumoren und gleichbleibender Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum zeigte keinen Unterschied der Pemetrexed-Dosis, der normalisierten Plasma-Konzentration oder der Clearance verglichen mit Patienten ohne Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum. Daher soll bei Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum eine Drainage des Ergusses vor der Pemetrexed-Behand-

lung in Betracht gezogen werden, diese ist aber nicht unbedingt notwendig.

Aufgrund der gastrointestinalen Toxizität von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin wurden schwere Dehydratationen beobachtet. Daher müssen Patienten eine ausreichende antiemetische Behandlung und angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und/oder nach der Behandlung erhalten.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Pemetrexed gelegentlich berichtet, wenn dieser Wirkstoff üblicherweise in Kombination mit einem anderen zytotoxischen Wirkstoff verabreicht wurde. Die meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8).

Ein immunsupprimierter Status ist bei Krebspatienten häufig. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Es werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen oder Enthaltbarkeit empfohlen. Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurden Fälle von Strahlenpneumonitis bei Patienten berichtet, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed-Therapie bestrahlt wurden. Diesen Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit gelten und die Verabreichung von radiosensibilisierenden Substanzen sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten, die Wochen oder Jahre zuvor eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden Fälle von sog. „Radiation Recall“ berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert renal durch tubuläre Sekretion und in geringerem Ausmaß durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel (z.B. Aminoglycoside, Schleifendiuretika, platinhaltige Arzneimittel, Ciclosporin) könnte zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Sofern notwendig, sollte die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die ebenfalls tubulär sezerniert werden (z.B. Probenecid, Penicillin), kann möglicherweise zu einer verzögerten Ausscheidung

von Pemetrexed führen. Wenn diese Arzneimittel mit Pemetrexed kombiniert werden, sollte dies mit Vorsicht geschehen. Falls notwendig, muss die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können hohe Dosen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs, wie Ibuprofen > 1.600 mg/Tag) und Acetylsalicylsäure in hoher Dosis ($\geq 1,3$ g täglich) zu einer verringerten Pemetrexed-Ausscheidung mit der Folge eines vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) hohe Dosen von NSAIDs oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die gleichzeitige Anwendung von Pemetrexed und NSAIDs (z.B. Ibuprofen) oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da keine Daten hinsichtlich des Interaktionspotenzials mit NSAIDs mit langer Halbwertszeit wie Piroxicam oder Rofecoxib vorliegen, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Pemetrexed bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs ist es notwendig, die Patienten genau zu überwachen, ob Toxizitäten auftreten, insbesondere Knochenmarkdepression und gastrointestinale Toxizität.

Pemetrexed wird nur gering hepatisch metabolisiert. Ergebnisse aus *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass keine klinisch signifikante Inhibition der metabolischen Clearance von Arzneimitteln zu erwarten ist, die von den Cytochromen CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 und CYP1A2 metabolisiert werden.

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen:

Aufgrund eines erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten werden häufig Antikoagulanzen angewendet. Die große intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus während der Krankheit und die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzen und antineoplastischer Chemotherapie erfordert eine erhöhte Überwachungsfrequenz der INR (International Normalised Ratio), wenn die Entscheidung getroffen wurde, den Patienten mit oralen Antikoagulanzen zu behandeln.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert: Gelbfieberimpfstoff: Gefahr einer tödlichen generalisierten Impferkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen: attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber, diese ist kontraindiziert): Gefahr einer systemischen, möglicherweise tödlichen, Erkrankung. Das Risiko ist bei

Patienten mit einer bereits bestehenden Immunsuppression aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit erhöht. Verwenden Sie einen inaktivierten Impfstoff, sofern verfügbar (Poliomyelitis) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Es werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen oder Enthaltbarkeit empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Pemetrexed bei Schwangeren vor, aber wie bei anderen Antimetaboliten werden bei einer Anwendung in der Schwangerschaft schwere Geburtsdefekte erwartet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Pemetrexed darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und des Risikos für den Fötus (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pemetrexed in die Muttermilch übergeht und unerwünschte Wirkungen beim gestillten Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher darf eine Mutter während der Behandlung mit Pemetrexed nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings wurde berichtet, dass Pemetrexed Müdigkeit verursachen kann. Daher müssen Patienten vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, wenn diese Wirkung auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Pemetrexed standen, entweder in der Mono- oder in der Kombinationstherapie angewendet, sind Knochenmarksuppressionbedingte Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizitäten, die als Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Pharyngitis, Mu-

kositis und Stomatitis in Erscheinung treten. Andere Nebenwirkungen sind Nierentoxizitäten, erhöhte Aminotransferasen, Alopezie, Müdigkeit, Dehydratation, Rash (Hautrötung), Infektion/Sepsis und Neuropathie. Selten aufgetretene Ereignisse sind das Stevens-Johnson Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 werden unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Kausalzusammenhang mit Pemetrexed gelistet, die entweder aus pivotalen Zulassungsstudien (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN und PARAMOUNT), in denen Pemetrexed in der Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin eingesetzt wurde, oder aus der Zeit nach Markteinführung stammen.

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA Systemorganklassen aufgeführt. Die folgende Terminologie wurde zur Sortierung der Häufigkeit genutzt:
 sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichtete Symptome einer Überdosierung waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Mukositis, sensorische Polyneuropathie und Hautrötung. Eine erwartete Komplikation einer Überdosierung ist eine Knochenmarkdepression, die sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie manifestiert. Außerdem können Infektionen mit oder ohne Fieber, Durchfall und/oder Mukositis auftreten. Im Fall einer vermuteten Überdosierung müssen die Patienten mittels

geeigneter Blutuntersuchungen überwacht werden und, soweit notwendig, unterstützende Therapie erhalten. Die Gabe von Calciumfolinat/Folinsäure zur Behandlung der Pemetrexed-Überdosierung sollte erwogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäure-Analoga,
 ATC-Code: L01BA04

Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind.

In-vitro-Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der *de novo* Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle

Tabelle 4. Häufigkeit von allen Graden an unerwünschten Ereignissen unabhängig von einer Kausalität aus den pivotalen Zulassungsstudien: JMEI (Pemetrexed vs. Docetaxel), JMDB (Pemetrexed und Cisplatin versus Gemcitabin und Cisplatin), JMCH (Pemetrexed plus Cisplatin versus Cisplatin), JMEN und PARAMOUNT (Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care) und aus der Zeit seit Markteinführung.

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion ^a Pharyngitis	Sepsis ^b			Dermohypodermatitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Hämoglobin erniedrigt	Febrile Neutropenie Thrombozyten erniedrigt	Panzytopenie	Immunvermittelte hämolytische Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität		Anaphylaktischer Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation				
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung Periphere, motorische Neuropathie Periphere, sensorische Neuropathie Schwindel	Schlaganfall Ischämischer Schlaganfall Intrakranielle Blutung			
Augenerkrankungen		Konjunktivitis Trockenes Auge Verstärkter Tränenfluss Keratokonjunktivitis sicca Augenlidödeme Oberflächige Augenerkrankung				
Herzkrankungen		Herzversagen Arrhythmie	Angina Myokardinfarkt Koronare Herzkrankung Supraventrikuläre Arrhythmie			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			Periphere Ischämie ^c			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie Interstitielle Pneumonitis ^{bd}			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis Anorexie Erbrechen Diarrhoe Übelkeit	Dyspepsie Verstopfung Bauchschmerzen	Rektale Blutung Gastrointestinale Blutung Intestinale Perforation Ösophagitis Colitis ^e			
Leber- und Gallenerkrankungen		Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht		Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Rash (Hautrötung) Hautabschuppung	Hyperpigmentierung Pruritus Erythema multiforme Alopezie Urtikaria		Erythem	Stevens-Johnson-Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Pemphigoid Bullöse Dermatitis Erworbene Epidermolysis bullosa Erythematöses Ödem ^f Pseudocellulitis Dermatitis Ekzem Prurigo	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin-Clearance erniedrigt Blut-Kreatinin erhöht ^e	Nierenversagen Verminderte glomeruläre Filtrationsrate				Nephrogener Diabetes insipidus Nierentubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Pyrexie Schmerzen Ödeme Brustschmerzen Schleimhautentzündung				
Untersuchungen		Gammaglutamyltransferase erhöht				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Strahlen-Ösophagitis Strahlenpneumonitis	„Radiation Recall“		

^a mit und ohne Neutropenie

^b in einigen Fällen tödlich

^c führt manchmal zu Nekrosen an den Extremitäten

^d mit respiratorischer Insuffizienz

^e nur in Kombination mit Cisplatin beobachtet

^f hauptsächlich in den unteren Extremitäten

befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolyglutamat-synthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur verzichtet auf die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen klinischer Prüfungen mit Pemetrexed bei allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung in allen zugelassenen Indikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit

Mesotheliom

EMPHACIS, eine multizentrische, randomisierte, einfach-blinde Phase 3 Studie von Pemetrexed plus Cisplatin gegen Cisplatin bei chemo-naiven Patienten mit malignem

Pleuramesotheliom zeigte, dass mit Pemetrexed und Cisplatin behandelte Patienten einen klinisch bedeutsamen Vorteil eines um median 2,8 Monate verlängerten Überlebens gegenüber solchen Patienten hatten, die nur mit Cisplatin behandelt wurden.

Während der Studie wurde eine niedrig dosierte Folsäure- und Vitamin B₁₂-Gabe in die Therapie eingeführt, um die Toxizität zu verringern. Die primäre Analyse dieser Studie wurde in der Population aller Patienten vorgenommen, die in dem Behandlungs-

arm die Prüfmedikation erhielten (randomisiert und behandelt). Eine Subgruppenanalyse wurde für diejenigen Patienten vorgenommen, die Vitamingaben während der gesamten Behandlungsdauer erhielten (vollständige Vitamingabe). Die Ergebnisse dieser Analysen zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der klinisch relevanten Symptome (Schmerzen und Dyspnoe) im Zusammenhang mit dem malignen Pleuramesotheliom wurde bei Anwendung der Lungenkrebssymptomskala im Pemetrexed/Cisplatin-Arm (212 Patienten) gegenüber dem alleinigen Cisplatin-Arm (218 Patienten) gezeigt. Außerdem wurden statistisch signifikante Unterschiede in Lungenfunktionstests beobachtet. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ergaben sich durch eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter im Pemetrexed/Cisplatin-Arm und einer Verschlechterung der Lungenfunktion in Laufe der Zeit im Kontrollarm.

Für die Behandlung von Patienten, die an einem malignen Pleuramesotheliom leiden, mit Pemetrexed in der Monotherapie liegen nur begrenzt Daten vor. Pemetrexed wurde in Dosen von 500 mg/m² als Monotherapie bei 64 chemo-naïven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom untersucht. Die Gesamtansprechrate betrug 14,1%.

NSCLC, Second-Line-Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie mit Pemetrexed gegen Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie belegte eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten bei mit Pemetrexed behandelten Patienten (Intent to treat Population n = 283) und von 7,9 Monaten bei mit Docetaxel behandelten Patienten (ITT n = 288). In der vorangegangenen Chemotherapie war Pemetrexed nicht enthalten.

Eine Analyse des Einflusses der Histologie auf den Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben fiel zugunsten von Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC mit einem überwiegend nicht plattenepithelialen histologischen Typ (n = 399, 9,3 versus 8,0 Monate, angepasste HR = 0,78; 95% CI = 0,61–1,00, p = 0,047) aus, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomhistologie zugunsten von Docetaxel (n = 172, 6,2 versus 7,4 Monate, angepasste HR = 1,56; 95% CI = 1,08–2,26, p = 0,018). Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von Pemetrexed in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet.

Begrenzte Daten einer separat randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studie zeigen, dass Wirksamkeitsdaten (Überleben und progressionsfreies Überleben) für Pemetrexed zwischen Patienten mit (n = 41) und ohne (n = 540) Vorbehandlung durch Docetaxel ähnlich sind.

Siehe Tabelle 6

NSCLC, First-Line-Therapie:

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin gegenüber Gemcitabin

Tabelle 5. Wirksamkeit von Pemetrexed plus Cisplatin gegenüber Cisplatin beim malignen Pleuramesotheliom

Wirksamkeitsparameter	Randomisierte und behandelte Patienten		Patienten mit vollständiger Vitamingabe	
	Pemetrexed/Cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	Pemetrexed/Cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
Medianes Überleben (Monate) (95% CI)	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-Wert ^a	0,020		0,051	
Mediane Zeit bis zur Tumorprogression (Monate) (95% CI)	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-Wert ^a	0,001		0,008	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate) (95% CI)	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-Wert ^a	0,001		0,001	
Gesamtansprechrte ^b (95% CI)	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 exact p-value ^a	<0,001		<0,001	

Abkürzung: CI = Konfidenzintervall

^a p- Wert bezieht sich auf den Vergleich der beiden Arme.

^b In dem Pemetrexed/Cisplatin-Arm, randomisiert und behandelt (n = 225) und mit vollständiger Vitamingabe (n = 167)

in Kombination mit Cisplatin an chemo-naïven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem (Grad IIIb oder IV) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zeigte, dass Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin (Intent to treat [ITT] Gruppe, n = 862) den primären Endpunkt erreichte und ähnliche klinische Wirksamkeit zeigte wie Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin (ITT, n = 863) bezogen auf Überleben (angepasste HR = 0,94; 95% CI = 0,84–1,05). Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der ITT Population. Sensitivitätsanalysen von wichtigen Wirksamkeitsendpunkten wurden auch gegenüber der Gruppe untersucht, die die Einschlusskriterien des Protokolls erfüllten

(PQ = protocol qualified). Die Wirksamkeitsanalysen der PQ Population sind konsistent mit den Analysen der ITT Population und unterstützen die Nicht-Unterlegenheit der Pemetrexed-Cisplatin-Kombination gegenüber der Gemcitabin-Cisplatin-Kombination.

Progressionsfreies Überleben (PFS = progression free survival) und die Gesamtansprechrte waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich: Mittleres PFS war 4,8 Monate für die Kombination Pemetrexed/Cisplatin gegenüber 5,1 Monaten für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin (angepasste HR = 1,04; 95% CI = 0,94–1,15), die Gesamtansprechrte betrug 30,6% (95% CI = 27,3–33,9) für die Kombination Pemetrexed/Cisplatin gegenüber 28,2%

Tabelle 6. Wirksamkeit von Pemetrexed gegen Docetaxel in NSCLC – ITT Population

	Pemetrexed	Docetaxel
Überlebenszeit (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median (m)	8,3	7,9
• 95% CI für medianes Überleben	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI für HR	(0,82–1,20)	
• p-value für Nicht-Unterlegenheit (HR)	0,226	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82–1,16)	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
• Median	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71–0,997)	
Ansprechen (n: qualifiziert für Ansprechen)	(n = 264)	(n = 274)
• Ansprechrte (%) (95% CI)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
• Stabiler Krankheitszustand (°/o)	45,8	46,4

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; n = Größe der Gesamtpopulation.

Tabelle 7. Wirksamkeit von Pemetrexed + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin in der First-Line-Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) – ITT Population und histologische Untergruppen

ITT Population und histologische Untergruppen	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 % CI)				Angepasste Hazard Ratio (HR) (95% CI)	Überlegenheit p-Wert
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
ITT Population (n = 1.725)	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
Adenokarzinom (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
Großzelliges Karzinom (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
Andere (n = 252)	8,6 (6,8–10,2)	n = 106	9,2 (8,1–10,6)	n = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Plattenepithelkarzinom (n = 473)	9,4 (8,4–10,2)	n = 244	10,8 (9,5–12,1)	n = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; ITT = intent-to-treat; n = Größe der Gesamtpopulation

^a Statistisch signifikant für Nicht-Unterlegenheit, mit einem Gesamtkonfidenzintervall für HR (= Hazard ratio) deutlich unter der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,17645 (p < 0,001).

(95% CI = 25,0–31,4) für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin. Die PFS Daten wurden teilweise durch eine unabhängige Bewertung (400 von 1.725 Patienten wurden nach dem Zufall für die Bewertung ausgewählt) bestätigt.

Die Analyse des Einflusses der NSCLC Histologie auf das Überleben zeigte klinisch relevante Unterschiede entsprechend der Histologie, siehe Tabelle 7.

Siehe Abbildung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet.

Patienten, die mit Pemetrexed und Cisplatin behandelt wurden, benötigten weniger Transfusionen (16,4% versus 28,9%, p < 0,001), Erythrozytentransfusionen (16,1% versus 27,3%, p < 0,001) und Thrombozytentransfusionen (1,8% versus 4,5%, p = 0,002). Außerdem benötigten die Patienten seltener die Gabe von Erythropoetin/Darbopoetin (10,4% versus 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%, p = 0,004), und Eisenpräparaten (4,3% versus 7,0%, p = 0,021).

NSCLC, Erhaltungstherapie: JMEN

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie (JMEN) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 441) mit der von Placebo plus BSC (n = 222) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIb) oder metastasiertem (Stadium IV) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen nach 4 Zyklen einer First-Line-Doublet-Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel keine Progression aufgetreten war. Eine First-Line-Doublet-Therapie mit Pemetrexed war nicht eingeschlossen. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis

zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die First-Line-Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 5 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und 3,5 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 213 Patienten (48,3%) ≥ 6 Zyklen und insgesamt 103 Patienten (23,4%) ≥ 10 Zyklen der Behandlung mit Pemetrexed.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS = Progression free survival) in der mit Pemetrexed behandelten Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm (n = 581, unabhängige Auswertung der Population, median 4,0 Monate vs. 2,0 Monate) (Hazard-Ratio = 0,60, 95% CI: 0,49–0,73, p < 0,00001). Die unabhängige Beurteilung der CT-Scans der Patienten bestätigte die Ergebnisse der Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfer. Das mediane Überleben (OS – Overall Survival) lag bei der Gesamtpopulation (n = 663) im Pemetrexed-Arm bei 13,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 10,6 Monaten, Hazard-Ratio = 0,79 (95% CI: 0,65–0,95; p = 0,01192).

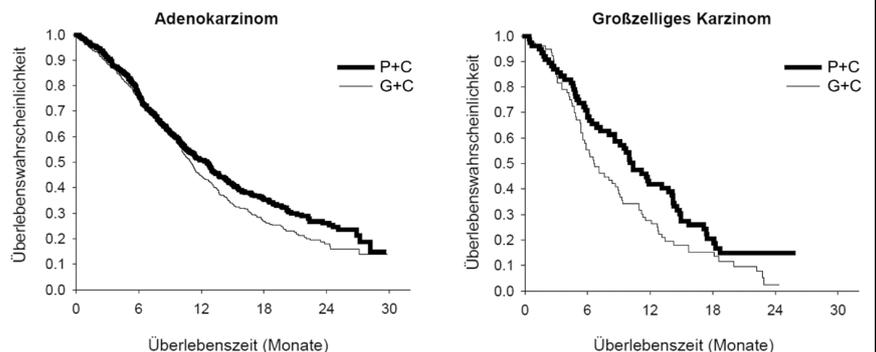
In Übereinstimmung mit anderen Studien zu Pemetrexed wurden in der JMEN in Abhän-

gigkeit von der Histologie des NSCLC unterschiedliche Therapie-Ergebnisse beobachtet. Bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 430, unabhängige Auswertung der Population) betrug das mediane progressionsfreie Überleben PFS im Pemetrexed-Arm 4,4 Monate und 1,8 Monate im Placebo-Arm, Hazard-Ratio = 0,47, 95% CI: 0,37–0,60, p = 0,00001. Das mediane Überleben (OS) bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 481) betrug im Pemetrexed-Arm 15,5 Monate und im Placebo-Arm 10,3 Monate, Hazard-Ratio = 0,70, 95% CI: 0,56–0,88, p = 0,002. Bei Berücksichtigung der Induktionsphase betrug das mediane Überleben bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie 18,6 Monate unter Pemetrexed und 13,6 Monate unter Placebo (Hazard-Ratio = 0,71, 95% CI: 0,56–0,88, p = 0,002). Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie deutete sich hinsichtlich des PFS und des OS kein Vorteil von Pemetrexed gegenüber Placebo an.

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil von Pemetrexed in den Histologie-Subgruppen beobachtet.

Siehe Abbildung auf Seite 8

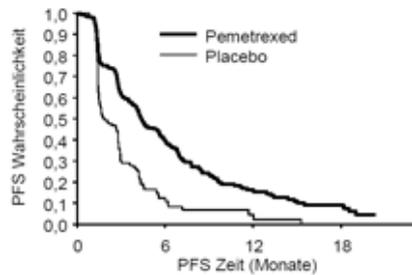
Kaplan Meier Kurven der Überlebenszeit nach Histologie



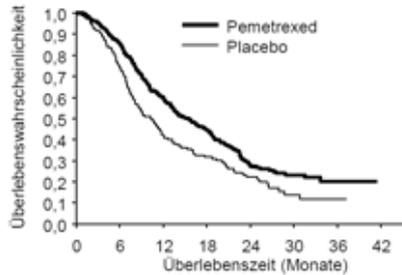
P+C: Pemetrexed + Cisplatin
G+C: Gemcitabin + Cisplatin

JMEN: Kaplan Meier Plots des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (OS) unter Pemetrexed versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Überleben (OS)



PARAMOUNT

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie (PARAMOUNT) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 359) mit der von Placebo plus BSC (n = 180) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem (Stadium IV) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), mit Ausnahme von überwiegender plattenepithelialer Histologie, bei denen nach 4 Zyklen einer *First-Line-Doublet*-Therapie (Induktionstherapie) mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin keine Progression aufgetreten war. Von den 939 Patienten, die als Induktionstherapie Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin erhielten, wurden 539 Patienten auf eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Placebo randomisiert. Von diesen randomisierten Patienten hatten 44,9% ein komplettes/partielles Ansprechen und 51,9% eine stabile Erkrankung nach der Induktionstherapie Pemetrexed plus Cisplatin gezeigt.

Für eine Randomisierung auf eine Erhaltungstherapie mussten die Patienten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Die durchschnittliche (mediane) Zeit vom Start der Induktionstherapie Pemetrexed plus Cisplatin bis zum Start der Erhaltungstherapie betrug 2,96 Monate in beiden Behandlungsarmen, im Pemetrexed- wie auch Placebo-Arm. Die randomisierten Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die *First-Line*-Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 4 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und 4 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 169 Patienten (47,1%) ≥ 6 Zyklen Pemetrexed-Erhaltungstherapie, entsprechend insgesamt mindestens 10 komplette Zyklen Pemetrexed.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Pemetrexed-Arm gegenüber dem Placebo-Arm (n = 472, unabhängige Auswertung der Population, median 3,9 Monate vs. 2,6 Monate) (Hazard-Ratio = 0,64, 95% CI: 0,51 – 0,81, p = 0,0002). Die unabhängige Beurteilung der Scans der

Patienten bestätigte die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens der Prüferbewertung. Für die randomisierten Patienten betrug die mediane Prüfer-ermittelte PFS, ermittelt vom Beginn der Pemetrexed plus Cisplatin *First-Line*-Induktionstherapie, 6,9 Monate im Pemetrexed-Arm und 5,6 Monate im Placebo-Arm (Hazard-Ratio = 0,59, 95% CI = 0,47 – 0,74).

Nach einer Induktionstherapie mit Pemetrexed/Cisplatin (4 Zyklen), war die Behandlung mit Pemetrexed gegenüber Placebo für das Gesamtüberleben (OS) statistisch überlegen (Median 13,9 Monate versus 11,0 Monate, Hazard-Ratio = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96, p = 0,0195). Zum Zeitpunkt dieser finalen Analyse zum Überleben waren 28,7% der Patienten im Pemetrexed-Arm am Leben bzw. „lost to follow up“, im Vergleich zu 21,7% im Placebo-Arm. Die relative Effektivität einer Pemetrexed-Behandlung war zwischen den Untergruppen (einschließlich Krankheitsstadium, Ansprechen auf die Induktionstherapie, ECOG PS, Raucherstatus, Geschlecht, Histologie und Alter) konsistent und ähnlich der in nicht-adjustierten OS- und PFS-Analysen beobachteten. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten für Pemetrexed-Patienten betragen 58% bzw. 32% im Vergleich zu 45% bzw. 21% für Placebo-Patienten. Gerechnet ab Beginn der Pemetrexed/Cisplatin-Erstlinien-Induktionstherapie betrug das mediane Überleben (OS) von Patienten im Pemetrexed-Arm 16,9 Monate und im Placebo-Arm 14,0 Monate (Hazard-Ratio = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96). Der Prozentsatz von Patienten, die eine Be-

handlung nach Beendigung der Studientherapie erhielten, betrug 64,3% für Pemetrexed und 71,7% für Placebo.

Siehe Abbildung unten

Die Pemetrexed-Erhaltungstherapie zeigte in beiden Studien JMEN und PARAMOUNT ein ähnliches Verträglichkeitsprofil.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pemetrexed nach Gabe als Monotherapie wurden bei 426 Krebspatienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Dosen von 0,2 bis 838 mg/m² in Infusionen über einen Zeitraum von 10 Minuten untersucht. Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 9 l/m². Nach Ergebnissen aus *In-vitro*-Studien wird Pemetrexed zu etwa 81% an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung wurde durch unterschiedliche Grade einer Niereninsuffizienz nicht nennenswert beeinflusst. Pemetrexed wird in eingeschränktem Maße hepatisch metabolisiert. Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden, und 70% bis 90% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung unverändert im Urin wiedergefunden. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Pemetrexed aktiv über OAT3 (Organo-Anion-Transporter) sezerniert wird. Pemetrexed hat eine Gesamclearance von 91,8 ml/min und die Halbwertszeit im Plasma beträgt 3,5 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 90 ml/min). Die interindividuelle Variabilität der Clearance ist mit 19,3% gering. Die Gesamtexposition mit Pemetrexed (AUC) und die maximale Plasmakonzentration erhöhen sich proportional mit der Dosis. Die Pharmakokinetik von Pemetrexed bleibt über mehrere Behandlungszyklen unverändert.

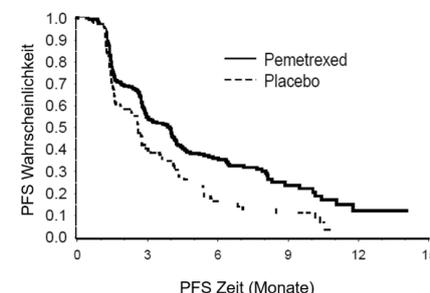
Die Pharmakokinetik von Pemetrexed wird von gleichzeitig verabreichtem Cisplatin nicht beeinflusst. Die orale Gabe von Folsäure und die intramuskuläre Gabe von Vitamin B₁₂ verändern nicht die Pharmakokinetik von Pemetrexed.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

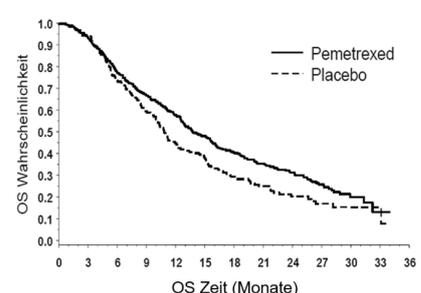
Die Anwendung von Pemetrexed in trächtigen Mäusen führte zu einem verringerten Geburtsgewicht, unvollständiger Ossifikation einiger Skelettstrukturen und Gaumenspalte.

PARAMOUNT: Kaplan Meier Plots des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (OS) bei fortgeführter Pemetrexed-Behandlung als Erhaltungstherapie versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (berechnet nach Randomisierung)

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Überleben (OS)



Die Anwendung von Pemetrexed führte bei männlichen Mäusen zur Reproduktionstoxizität mit etwas verringerter Fertilität und testikulärer Atrophie. In einer Studie mit Beagle-Hunden, die für 9 Monate intravenöse Bolus-Injektionen erhalten hatten, wurden testikuläre Veränderungen beobachtet (Degeneration/Nekrose des seminiferen Epithelgewebes). Dies lässt den Schluss zu, dass Pemetrexed die männliche Fertilität beeinträchtigen kann. Die weibliche Fertilität wurde nicht untersucht.

Pemetrexed wirkte sowohl im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters als auch im Ames-Test nicht mutagen. Pemetrexed wirkte im *In-vivo*-Micronucleus-Test in der Maus klastogen.

Es wurden keine Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Pemetrexed durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin
 Cystein
 Propylenglycol
 Citronensäure
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung. Da keine weiteren Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Pemetrexed STADA® enthält Arginin als sonstigen Bestandteil. Arginin ist mit Cisplatin inkompatibel und führt zu einem Abbau von Cisplatin. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimittel gemischt werden.

Intravenöse Zugänge sollten nach Gabe von Pemetrexed STADA® gespült werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
 2 Jahre (100 mg/4 ml)
 3 Jahre (500 mg/20 ml)
 3 Jahre (1.000 mg/40 ml)

Verdünnte Lösung

Für Pemetrexed-Infusionslösungen wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Kühlschranktemperatur (2°C bis 8°C) für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten. Vor Licht geschützt aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche
 Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pemetrexed STADA® wird in einer Durchstechflasche Glasart I mit 4 ml, 20 ml oder 40 ml Konzentrat geliefert. Die Durchstechflaschen sind mit einem Gummistopfen (Brombutyl), einem Schnappdeckel und einer *Flip-off*-Kappe verschlossen.

Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat (elfenbeinfarbene Kappe) enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat (elfenbeinfarbene Kappe) enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat (elfenbeinfarbene Kappe) enthält 1.000 mg Pemetrexed (als Pemetrexeddiarginin).

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.
2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von Pemetrexed STADA®. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.
3. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an Pemetrexed-Lösung mit 0,9%iger Natriumchlorid- (9 mg/ml) oder 5%iger Glucose-Injektionslösung ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.
4. Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyvinylchlorid- und Polyolefin-beschichteten Infusionssets und -beuteln.
5. Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.
6. Pemetrexed-Lösungen sind zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Mittel zu beseitigen.

Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:

Wie bei anderen potenziell toxischen Onkologika muss die Handhabung und Zubereitung von Pemetrexed-Infusionslösungen mit Vorsicht geschehen. Die Verwendung von Handschuhen wird empfohlen. Sollte eine Pemetrexed-Lösung in Kontakt mit der Haut kommen, waschen Sie die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife. Wenn Pemetrexed in Kontakt mit der Schleimhaut kommt, gründlich mit Wasser spülen. Pemetrexed wirkt nicht blasenbildend. Es gibt kein spezielles Antidot für Extravasate von Pemetrexed. Bis heute gibt es nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche von den Prüfern nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Extravasate von Pemetrexed sollten mit den üblichen lokalen

Standardmethoden für Extravasate anderer nicht-blasenbildender Arzneimittel behandelt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

99025.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

13. August 2018

10. Stand der Information

Juli 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin