



so bald wie möglich informieren, wenn die ersten Anzeichen dieser Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie sich wegen möglicher Nebenwirkungen sorgen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

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

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5 Wie ist Pemetrexed NeoCorp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Etikett nach „verwendbar bis“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

**Ungeöffnete Durchstechflasche**  
Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Nach Anbruch**  
Die chemisch-physikalische Stabilität des Arzneimittels wurde über 7 Tage bei Lagerung bei 2-8 °C und vor Licht geschützt nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Handhabung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

**Nach Verdünnung**  
Die chemisch-physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde über 7 Tage bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt gelagert und für 14 Tage im Kühlschrank (2-8 °C) und vor Licht geschützt gelagert nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden sie unter [www.bfarm.de/arzneimittel-entsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittel-entsorgung).

## 6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Pemetrexed NeoCorp enthält**  
Der Wirkstoff ist Pemetrexed (als Pemetrexed-Dinatrium 2,5 H<sub>2</sub>O).

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Dinatrium 2,5 H<sub>2</sub>O).

Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Dinatrium 2,5 H<sub>2</sub>O). Jede Durchstechflasche mit 40 ml enthält 1.000 mg Pemetrexed (als Pemetrexed-Dinatrium 2,5 H<sub>2</sub>O).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumthiosulfat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Salzsäure 10 % (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid-Lösung 0,4 % (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Pemetrexed NeoCorp aussieht und Inhalt der Packung**

Pemetrexed NeoCorp ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist eine klare, farblose bis gelbe oder grüngelbe Lösung. Die Lösung ist praktisch frei von Partikeln.

Pemetrexed NeoCorp ist verpackt in Durchstechflaschen aus Typ I Glas mit Brombutylgummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit hellblauem Kunststoff-Flip-off.

Jede Durchstechflasche enthält 20 ml oder 40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffumhüllung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Hersteller**

FAREVA Unterach GmbH  
Mondseestraße 11  
4866 Unterach am Attersee  
Österreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2021.**

### Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung Pemetrexed-Lösungen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.**

- Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.
- Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von Pemetrexed NeoCorp. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed-Konzentrat, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.
- Verdünnen Sie das benötigte Volumen an Pemetrexed-Konzentrat mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel oder mit 5%iger Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.
- Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyolefin-beschichteten Infusionssets und -beuteln.
- Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.

**Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:** Wie bei anderen potenziell toxischen Onkolytika 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.

**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  $\geq 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup>, Thrombozytenzahl  $\geq 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

Die Kreatinin-Clearance muss  $\geq 45$  ml/min betragen.

Das Gesamtbilirubin sollte  $\leq$  dem 1,5-Fachen des oberen Grenzwertes betragen. Die alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT) sollte  $\leq$  dem 3-Fachen des oberen Grenzwertes betragen. Für die alkalische Phosphatase, AST und ALT sind bei Vorliegen von Lebermetastasen Werte  $\leq$  dem 5-Fachen 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 weiterbehandelt werden, die für Pemetrexed NeoCorp als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin anzuwenden sind.

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

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

<sup>a</sup> Diese Kriterien entsprechen der Definition der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)  $\geq$  CTC Grad 2 Blutung.

Sollten Patienten eine nicht-hämatologische Toxizität  $\geq$  Grad 3 entwickeln (ausgenommen Neurotoxizität), muss die Therapie mit Pemetrexed NeoCorp 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.

**Tabelle 2 - Dosisanpassung für Pemetrexed NeoCorp (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Nicht-hämatologische Toxizität<sup>a,b</sup>**

	Pemetrexed-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Cisplatin-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )
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

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> ausgenommen Neurotoxizität

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.

**Tabelle 3 - Dosisanpassung für Pemetrexed NeoCorp (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Neurotoxizität**

CTC <sup>a</sup> Grad	Pemetrexed-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Cisplatin-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100 % der vorigen Dosis	100 % der vorigen Dosis
2	100 % der vorigen Dosis	50 % der vorigen Dosis

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

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

**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 Nebenwirkungsrisiko besteht. Es sind keine Dosisreduktionen erforderlich, welche über die für alle Patienten empfohlenen hinausgehen.

**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  $\geq 45$  ml/min keine 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.

**Patienten mit Leberfunktionseinschränkung**

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  $>$  dem 5,0-Fachen des oberen Grenzwertes (bei Vorhandensein von Lebermetastasen) nicht speziell in den Studien untersucht.