

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CIAMBRA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg pemetrexed (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

Elkészítés után (lásd 6.6 pont) 25 mg/ml pemetrexed injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 11 mg nátrium injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy csaknem fehér színű liofilizált por.

A kiegészített oldat pH-ja 6, 6 és 7,8 közötti.

A kiegészített oldat ozmolalitása 230-270 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

A CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleuralismesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

A CIAMBRA monoterápiában, fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platina alapú kemoterápiát követően (lásd 5.1 pont).

A CIAMBRA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CIAMBRA csak a daganatellenes kemoterápia alkalmazásában járatos orvos felügyelete mellett alkalmazható.

Adagolás

CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban

A CIAMBRA javasolt adagja 500 mg/ testfelszín m² intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/testfelszín m², két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (a speciális adagolási javaslatra vonatkozóan lásd a ciszplatin alkalmazási előírását is).

CIAMBRA monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a CIAMBRA javasolt adagja 500 mg/ testfelszín m², intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

Premedikáció

A bőrreakciók incidenciájának és súlyosságának csökkentése érdekében kortikoszteroidot kell adni a pemetrexed adása előtti, alatti és utáni napon. A kortikoszteroid adagjának ekvivalensnek kell lennie a naponta kétszer, szájon át adott 4 mg dexametazonnal (lásd 4.4 pont).

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitamin kiegészítést is kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A betegeknél naponta kell szedni szájon át folsavat vagy folsav tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknél bevinni a pemetrexed első dózisát megelőző hét nap alatt és az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél intramusculárisan B₁₂-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B₁₂-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

Monitorozás

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél akövetkező paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/mm³ és a thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/mm³.

A kreatinin-clearance-nek ≥ 45 ml/perc-nek kell lennie.

Aösszbilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), az aszpartát aminotranszferáznak (AST vagy SGOT) és az alanin aminotranszferáznak (ALT vagy SGPT) a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, AST- és ALT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

Dózismódosítások

A dózismódosítás a következő ciklus elején az előző kezelési ciklus során észlelt legrosszabb hematológiai értékek vagy a maximális nem-hematológiai toxicitás alapján történjen. A kezelés halasztható, hogy elegendő idő legyen a laboratóriumi értékek helyreállítására. A laboratóriumi értékek helyreállítása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott CIAMBRA-ra is.

1. táblázat - A CIAMBRA -ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat– hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) < 500 /mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám $\geq 50\ 000$ /mm ³	A korábbi (mind a CIAMBRA mind a ciszplatin) adag 75%-a

Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000 /mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a CIAMBRA, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a CIAMBRA, mind a ciszplatin) adag 50%-a

^a Ezek a kritériumok megfelelnek a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC;A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai] (2.0 verzió; NCI 1998) szerinti \geq CTC 2. fokú vérzés definíciójának

Ha a betegeknél 3. fokú vagy annál súlyosabb nem hematológiai toxicitás alakul ki (a neurotoxicitást kivéve), a CIAMBRA alkalmazását le kell állítani, amíg a toxicitás foka a kezelés előtti szintre vagy az alá csökken. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

2. táblázat - A CIAMBRA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem hematológiai toxicitások ^{a, b}		
	A CIAMBRA dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositist kivéve	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. illetve 4. fokú hasmenés.	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100 %-a

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC;A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998)

^b A neurotoxicitást kivéve

Neurotoxicitás esetén a CIAMBRA és ciszplatin javasolt dózismódosítását a 3. táblázat mutatja. A betegeknél le kell állítani a kezelést, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás figyelhető meg.

3.táblázat - A CIAMBRA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás		
CTC^a fokozat	A CIAMBRA adagja (mg/m²)	A ciszplatin adagja (mg/m²)
0 – 1	A korábbi adag 100 %-a	A korábbi adag 100 %-a
2	A korábbi adag 100 %-a	A korábbi adag 50 %-a

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC;A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai); 2.0 verzió; NCI 1998)

A CIAMBRA-kezelést le kell állítani, ha a betegnél bármilyen 3. vagy 4. fokú hematológiai vagy nem-hematológiai toxicitás jelentkezik 2 dóziscsökkentést követően, illetve azonnal le kell állítani, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás figyelhető meg.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek fokozottabb lenne a nemkívánatos események kockázata, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknek. Nem szükséges az adagolás más módosítása, mint ami minden beteg esetén javasolt.

Gyermekek és serdülők

A CIAMBRÁ-nak gyermekek esetén malignus pleuralis mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján) a pemetrexed elsősorban változatlan formában, a vesén keresztül ürül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akiknek ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, csak a minden betegre érvényes dózismódosítások voltak szükségesek. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek: Nem találtak összefüggést az AST (SGOT), az ALT (SGPT), vagy az összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Ugyanakkor nem vizsgálták külön azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket, akiknél a bilirubinszint magasabb a normálérték felső határának 1,5-szeresénél és/vagy az aminoszterázok értéke magasabb a normál érték felső határának 3,0-szeresénél (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szeresénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

Az alkalmazás módja

A CIAMBRA felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A CIAMBRÁ-t 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján. A CIAMBRA alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A pemetrexed gátolhatja a csontvelő működését, ami neutropenia, thrombocytopenia és anaemia (vagy pancytopenia) formájában nyilvánulhat meg (lásd 4.8 pont). Rendszerint a myelosuppressio a dózis-limitáló toxicitás. A betegeknek a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót, és a pemetrexed nem adható a betegeknek addig, amíg az abszolút neutrophilszám (ANC) újra el nem éri a ≥ 1500 sejt/mm³ értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 100\,000$ sejt/mm³ értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusok során észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kiseb toxicitásról, valamint a 3. illetve 4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3. illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsavat és B₁₂-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezeltek előzetesen kortikoszteroiddal. Azelőzetes dexametazon (vagy azzal ekvivalens) kezelés csökkentheti a bőrreakciók incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgáltak elegendő számú olyan beteget, akiknél a kreatinin-clearance < 45 ml/perc. A pemetrexed alkalmazása ezért nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 45 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), mint az ibuprofén és az acetilszalicilsav (> 1,3 g naponta) szedését a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (lásd 4.5 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.5 pont).

Vesét érintő súlyos mellékhatásokat, köztük akut veseelégtelenséget jelentettek, pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén. Sok olyan betegnél, akinél ezek előfordultak, megtalálhatók voltak a vesét érintő mellékhatások kialakulásának rizikófaktorai, beleértve a dehidrációt, vagy az előzetesen fennálló magas vérnyomást vagy diabetest. A pemetrexed forgalomba hozatala után önmagában vagy más kemoterápiás szerrel együtt végzett alkalmazás esetén nephrogen diabetes insipidust és renalis tubularis necrosist is jelentettek. Az említett események zöme a pemetrexed adásának leállítása után rendeződött. A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy fennáll-e akut tubularis necrosis, csökkent vesefunkció, valamint a nephrogen diabetes insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

A harmadik térben lévő folyadékok, például a pleurális folyadék vagy az ascites pemetrexedre kifejtett hatása nem teljesen körülírt. Egy pemetrexeddel végzett II. fázisú vizsgálat a vizsgálatba bevont 31 olyan szolid tumoros betegnél, akiknél állandó volt a harmadik térben a folyadék jelenléte, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációjában vagy clearance-ében azokhoz a betegekhez viszonyítva, akiknél nem volt folyadékgyülem a harmadik térben. Így a harmadik térben lévő folyadékgyülem leszívása a pemetrexed-kezelés előtt megfontolandó, de nem feltétlenül szükséges.

A ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexed gastrointestinalis toxicitása következtében súlyos dehidrációt figyeltek meg. Ezért a betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és megfelelő folyadékpótlásról kell gondoskodni a kezelés előtt és/vagy azt követően.

Nem gyakran súlyos cardiovascularis eseményekről (köztük myocardialis infarctus és cerebrovascularis események) számoltak be a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más citotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél akiknél ilyen eseményeket figyeltek meg, előzetesen fennálltak cardiovascularis kockázati tényezők (lásd 4.8 pont).

Daganatos betegeknél gyakori az immunszupprimált állapot, ezért élő, attenuált vakcinák egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmeztartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatárolás lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt (lásd 4.6 pont).

Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően sugárkezelésben részesültek. Ezekre a betegekre különös

figyelmet kell fordítani és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitizáló hatású anyagok használata esetén.

„Radiation recall” esetekről (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakcióról) számoltak be olyan betegeknek, akik hetekkel vagy évekkel korábban sugárkezelést kaptak.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag "nátrium-mentesnek" tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. Nefrotoxikus szerek (pl. aminoglikozidok, kacs-diuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezért ilyen kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

A szintén tubulárisan kiválasztódó szerek (pl. probenecid, penicillin) egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének esetleges megnyúlását eredményezheti. Ezeknek a szereknek pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

Ép vesefunkciójú betegekben (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) nagy adagjai (mint pl. az ibuprofén $>$ 1600 mg/nap adagban) és az acetilszalicilsav nagyobb adagban (\geq 1,3 g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját, és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos események előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknek (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor.

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknek a pemetrexed NSAID-okkal (pl. ibuprofénnel) vagy nagyobb adagú acetilszalicilsavval való egyidejű alkalmazása a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig kerülendő (lásd 4.4 pont).

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegnél pemetrexed egyidejű alkalmazásakor a NSAID-ok alkalmazását a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont). Amennyiben NSAID-ok egyidejű alkalmazása szükséges, a betegeknek szorosan monitorozni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressiót és a gastrointestinalis toxicitást.

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. Az emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a pemetrexed várhatóan nem gátolja klinikailag jelentős mértékben a CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 és CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

Mivel a thrombosis kockázata minden daganatos betegnél fokozott, az antikoaguláns kezelés alkalmazása gyakori. Az alvadási státusz egyénenként nagyon változó a betegség ideje alatt, továbbá kölcsönhatás lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, ezért ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik, az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány), gyakrabban kell ellenőrizni.

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz vaccina: fatális generalizált vakcinációs betegség veszélye miatt (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazás nem javasolt: Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz vakcinát, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallt): szisztémás, esetleg fatális betegség kockázata. A kockázat

magasabb azoknál, akik az alapbetegség következtében immunszupprimált állapotban vannak. Inaktívált vakcina alkalmazása javasolt, amennyiben rendelkezésre áll (poliomyelitis) (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt. A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. Szexuálisan érett férfiaknak a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig nem javasolt a gyermeknemzés. Fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy önmegtartóztatás javasolt.

Terhesség

Nincsenek adatok a pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan, de az egyéb antimetabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A pemetrexed nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha feltétlenül szükséges, és csak az anyai szükséglet és a magzati kockázat gondos megfontolását követően (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemetrexed kiválasztódik-e a humán anyatejbe, és hogy a szoptatott gyermekre kifejtett mellékhatások kizárhatók-e. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt meg kell szakítani (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatárolás lehetőségének.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a pemetrexed fáradtságot okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha ez előfordul, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg; és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminosztransferáz értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, bőrkéreg, fertőzés/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxikus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat azoknak a nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát mutatja, amelyeket randomizációt követően ciszplatinnal és pemetrexeddel kezelt 168, illetve ciszplatinnal monoterápiában kezelt 163, mesotheliomában szenvedő beteg > 5%-ánál észleltek. Mindkét kezelési karban ezek a korábban kemoterápiában nem részesülő betegek teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást kaptak.

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori (≥1/10), Gyakori (≥1/100 - <1/10), Nem gyakori (≥1/1000 -

<1/100), Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - <1/1000), Nagyon ritka (<1/10 000) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szerv-rendszer	Gyakori-ság	Esemény*	Pemetrexed/ciszplatin		Ciszplatin	
			(n = 168)		(n = 163)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképző-szervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutrophil granulocytaszám csökkenés	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocytaszám csökkenés	53,0	14,9	16,6	0,6
		Haemoglobin csökkenés	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombocytaszám csökkenés	23,2	5,4	8,6	0,0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Dehydratio	6,5	4,2	0,6	0,6
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szenzoros neuropathia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Gyakori	Ízérzés zavara	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Diarrhoea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Hányás	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/Pharyngitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Obstipatio	11,9	0,6	7,4	0,6
	Gyakori	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kreatinin emelkedés	10,7	0,6	9,8	1,2
		Csökkent kreatinin-clearance**	16,1	0,6	17,8	1,8

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	47,6	10,1	42,3	9,2
----------------------------------------------------------	----------------	-----------------	------	------	------	-----

*Lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2. CTC verzióját minden fokozatú toxicitás esetében, kivéve a „csökkent kreatinin clearance”-et

** amely a „renalis/urogenitalis egyéb” kifejezésből származik.

***A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC (2. verzió; NCI 1998) szerint az ízérzés zavara és a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be, az összes olyan eset közül, ahol a jelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel és ciszplatinnal.

A randomizáció során követően ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek ≥ 1 és $< 5\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: veseelégtelenség, infekció, lázas állapot, lázas neutropenia, AST-, ALT- és GGT-emelkedés, urticaria és mellkasi fájdalom. A randomizáció során ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $< 1\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik az arrhythmia és a motoros neuropathia.

Az alábbi táblázat azoknak a nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát mutatja, amelyeket randomizációt követően pemetrexed monoterápiával, folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítéssel kezelt 265, illetve monoterápiában docetaxellel kezelt 276 beteg $> 5\%$ -ánál észleltek. Minden betegnél lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomát diagnosztizáltak, és a betegek előzetesen kemoterápiás kezelést kaptak.

Szerv-rendszer	Gyakori-ság	Esemény*	Pemetrexed n = 265		Docetaxel n = 276	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképző-szervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutrophil/granulocyt - szám csökkenés	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocytaszám csökkenés	12,1	4,2	34,1	27,2
		Haemoglobinszint csökkenés	19,2	4,2	22,1	4,3
	Gyakori	Thrombocytaszám csökkenés	8,3	1,9	1,1	0,4
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Diarrhoea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Hányás	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/Pharyngitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Gyakori	Obstipatio	5,7	0,0	4,0	0,0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	SGPT (ALT)-emelkedés	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST)-emelkedés	6,8	1,1	0,7	0,0

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés/hámlás	14,0	0,0	6,2	0,0
	Gyakori	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,	2,2**
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	34,0	5,3	35,9	5,4
	Gyakori	Láz	8,3	0,0	7,6	0,0

* Lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2. CTC verzióját minden fokozatú toxicitás esetében.

** A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC (2. verzió; NCI 1998) szerint a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan eset közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel.

A randomizáció során pemetrexedet-kezelésre kijelölt betegek ≥ 1 és $< 5\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: infekció neutropenia nélkül, lázas neutropenia, allergiás reakció/túlérzékenység, emelkedett kreatinin, motoros neuropathia, szenzoros neuropathia, erythema multiforme és hasi fájdalom.

A randomizáció során követően pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $\leq 1\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik a supraventriculáris arrhythmia.

A klinikailag jelentős 3. és 4. fokú laboratóriumi toxicitás hasonló volt három, egyetlen szerként pemetrexedet alkalmazó II. fázisú vizsgálat összesített eredményei ($n = 164$) és a fent ismertetett III. fázisú pemetrexed vizsgálat eredményei szerint, a neutropeniát (12,8% illetve 5,3%) és az alanin aminotranszferáz emelkedést (15,2% illetve 1,9%) kivéve. Ezek a különbségek valószínűleg a betegpopulációkülönbségekéből származtak, mivel a II. fázisú vizsgálatokban kemoterápiával korábban nem kezelt, illetve korábban erőteljes kezelésben részesült emlődaganatos betegek egyaránt szerepeltek, akiknek májmetasztázisaik és/vagy kóros kiindulási májfunkciós eredményei voltak.

Az alábbi táblázat azoknak a vizsgálati gyógyszerrel feltételezhetően összefüggő nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát foglalja össze, amelyeket a randomizációt követően ciszplatin- és pemetrexed-kezelésben részesülő 839 nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő beteg, illetve ciszplatin- és gemcitabin-kezelésben részesülő 830 nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteg $> 5\%$ -ánál észleltek. Valamennyi beteg a lokálisan előrehaladott vagy metasztázáló nem kissejtes tüdőcarcinoma kezdeti kezeléseként kapta a vizsgálati terápiát, és mindkét kezelési csoport teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlásban részesült.

Szerv-rendszer	Gyakoriság	Esemény**	Pemetrexed/ ciszplatin		Gemcitabin/ ciszplatin (n = 830)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirok-rendszeri	Nagyon gyakori	Csökkent haemoglobinszint	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrophil/granulocyták szám csökkenés csökkent	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*

betegségek és tünetek		Leukocytaszám csökkenés	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombocytaszám csökkenés	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szenzoros neuropathia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Ízérzés zavara	8,	0,0***	8,9	0,0***
Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Hányás	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Obstipatio	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis/ Pharyngitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhoea colostoma nélkül	12,4	1,3	12,8	1,6
	Gyakori	Dyspepsia/ Gyomorégés	5,2	0,1	5,9	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Gyakori	Bőrkiütés/ hámlás	6,6	0,1	8,0	0,5
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kreatinin emelkedés	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-érték <0,05 a pemetrexed-ciszplatin- és a gemcitabin-ciszplatin-kezelés összehasonlítására vonatkozóan a Fischer-féle egzakt teszt felhasználásával

** Minden toxicitási fokozat esetében lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2.0 CTC verzióját (NCI 1998)

*** A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC 2. verzió; (NCI 1998) szerint az ízérzési zavar és a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan est közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel és ciszplatinnal.

A randomizáció során pemetrexed-ciszplatin-kezelésre kijelölt betegek $\geq 1\%$ és $\leq 5\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentőségű toxicitások közé a következők tartoztak: az AST (SGOT) és ALT (SGPT) emelkedése, infekció, lázas neutropenia, veseelégtelenség, lázas állapot, dehidráció, conjunctivitis és a kreatinin-clearance csökkenése.

A randomizáció során ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $< 1\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentős toxicitások közé tartozik a gamma-GT emelkedése, mellkasi fájdalom, sarrhythmia és a motoros neuropathia.

Nemek szerint vizsgálva a klinikailag jelentős toxicitások hasonlóak voltak a pemetrexed-ciszplatin kombinációval kezelt teljes betegpopulációban.

Az alábbi táblázat azoknak a vizsgálati gyógyszerrel feltételezhetően összefüggő nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát foglalja össze, amelyeket a randomizációt követően a pemetrexed-monoterápiában részesült 800 beteg, illetve a placebo-kezelésben részesült 402 beteg $> 5\%$ -ánál észleltek a fenntartó pemetrexed-monoterápiával (JMEN-vizsgálat: n = 663) és a folyamatos fenntartó pemetrexed-monoterápiával (PARAMOUNT-vizsgálat: n = 539) végzett

vizsgálatokban. Valamennyi betegnél a nem kissejtes tüdőcarcinoma IIIB vagy IV stádiumát állapították meg, és mindannyian előzőleg platina alapú kemoterápiában részesültek. Mindkét vizsgálati karban a betegeknek teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást adtak.

Szerv-rendszer	Gyakoriság*	Esemény*	Pemetrexed*** (n =800)		Placebo*** (n =402)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Haemoglobin csökkenés	18,0	4,5	5,2	0,5
	Gyakori	Leukocytaszám csökkenés	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrophil granulocytaszám csökkenés	8,4	4,4	0,2	0,0
	Gyakori	Szenzoros neuropathia	7,4	0,6	5,0	0,2
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Gyakori	Hányás	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	ALT (SGPT)-emelkedés	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT)-emelkedés	5,9	0,0	1,7	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és		Bőrkiütés/hámlás				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	24,1	5,3	10,9	0,7
	Gyakori	Fájdalom	7,6	0,9	4,5	0,0
		Oedema	5,6	0,0	1,5	0,0
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Vese rendellenességek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Rövidítések: ALT = alanin aminotranszferáz; AST = aszpartát aminotranszferáz; CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) = A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai; NCI = Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute); SGOT = szérumban lévő glutamát-oxalacetát aminotranszferáz; SGPT = szérumban lévő glutamát-piruvát aminotranszferáz.

* A gyakorisági kategóriák megnevezéseinek meghatározása: Nagyon gyakori - $\geq 10\%$; Gyakori - $> 5\%$ és $< 10\%$. A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan eset közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel.

** Minden toxicitási fokozat esetében lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 3.0 CTCAE verzióját (NCI 2003). A bejelentések gyakoriságát a CTCAE 3.0 verziója szerint tüntették fel.

*** A mellékhatásokat tartalmazó összesített táblázat a JMEN pemetrexed fenntartó kezeléssel (n = 663) és a PARAMOUNT folyamatos pemetrexed fenntartó kezeléssel végzett vizsgálatok (n = 539) eredményeit összesíti.

****Az összetett kifejezés tartalma: emelkedett szérumban lévő kreatininszint, csökkent glomeruláris filtrációs ráta, veseelégtelenség és renalis/urogenitális egyéb tünetek.

A randomizációt követően pemetrexed-kezelésben részesülő betegek $\geq 1\%$ és $\leq 5\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: lázas neutropenia, fertőzés, a thrombocytaszám csökkenése, hasmenés, székrekedés, hajhullás, viszketés, láz (neutropenia nélkül), a szem-felszín betegsége (beleértve a conjunctivitist is), fokozott könnyezés, szédülés és motoros neuropathia.

A randomizáció során pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $< 1\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik az allergiás reakció/túlérzékenység, erythema multiforme, supraventriculáris arrhythmia és pulmonális embolizáció.

A biztonságosságot a pemetrexed-csoportba randomizált betegeknél ($n = 800$) értékelték. A mellékhatások incidenciáját azoknál a betegeknél értékelték, akik ≤ 6 ciklus fenntartó pemetrexed-kezelésben részesültek ($n = 519$), és azokhoz a betegekhez hasonlították, akik > 6 ciklus pemetrexed-kezelést kaptak ($n = 281$). Hosszabb expozíció esetén a mellékhatások minden súlyossági foka gyakoribbá vált. Hosszabb pemetrexed-expozíció esetén a vizsgálati készítménnyel valószínűleg összefüggő, 3-4. fokú neutropenia előfordulásának szignifikáns emelkedését észlelték (≤ 6 ciklus: 3,3%, > 6 ciklus: 6,4%; $p = 0,046$). A 3.-4.-5. toxicitási fokú egyéb mellékhatások egyéni előfordulásában nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns eltéréseket hosszabb expozíció esetén.

Nem gyakran cardiovascularis és cerebrovascularis eseményeket, köztük myocardialis infarctust, angina pectorist, stroke-ot és tranziens ischaemiás attackot jelentettek a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más citotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél, akiknél ilyen eseményeket figyeltek meg, előzetesen fennálltak cardiovascularis kockázati tényezők.

A pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során- potenciálisan súlyos – hepatitis ritka eseteit jelentették.

Pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során nem gyakran pancytopenia előfordulását jelentették.

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran colitises eseteket (beleértve az intestinalis és rectális vérzést, a néha fatális kimenetelű intestinalis perforatiót, intestinalis necrosist és typhlitis is) jelentettek pemetrexeddel kezelt betegeknél.

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran légzési elégtelenséggel járó (néha fatális) interstitialis pneumonitis esetekről számoltak be pemetrexeddel kezelt betegeknél.

Nem gyakran oedema esetek előfordulását jelentették pemetrexeddel kezelt betegeknél.

A pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során nem gyakran oesophagitisről/irradiációs oesophagitisről számoltak be.

Pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során gyakran jelentettek szepszist, mely néha fatális volt. A forgalomba hozatalt követően a pemetrexeddel kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat jelentették:

Gyakran számoltak be hyperpigmentációról.

Nem gyakran akut veseelégtelenség eseteit jelentették pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatal után nephrogen diabetes insipidust és renalis tubularis necrosist jelentettek, ismeretlen gyakorisággal.

Nem gyakran irradiációs pneumonitis esetekről számoltak be olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően részesültek sugárkezelésben (lásd 4.4 pont).

Ritkán „radiation recall” (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakció) előfordulásáról számoltak be olyan betegeknel, akik korábban sugárkezelést kaptak (lásd 4.4 pont).

Nem gyakran perifériás ischaemiás eseteket jelentettek, melyek néha a végtagokon kialakuló necrosishoz vezettek.

Bullosus állapotok ritka eseteit jelentették, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysis, melyek néhány esetben fatálisak voltak.

Ritkán immunmediált haemolytikus anaemiáról számltak be a pemetexeddel kezelt betegeknel.

Anaphylaxiás shock ritka eseteit jelentették.

Elsősorban az alsó végtagokon jelentkező erythemás oedemát jelentettek nem ismert gyakorisággal. Nem ismert gyakorisággal a bőr és a bőr alatti szövetek infekcióit és nem fertőzőes eredetű betegségeit jelentették (pl. a bőr és a bőr alatti szövetek akut bakteriális gyulladása, pseudocellulitis, dermatitis).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás esetén jelentett tünetek közé tartozik a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődménye többek között a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő szuppresszió. Ezeken kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén monitorozni kell a beteg vérképét, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed-túladagolás kezelése esetén meg kell fontolni calcium-folinát/folsav alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, folsav analógok, ATC kód: L01BA04.

A CIAMBRA (pemetrexed) több támadáspontú folsav-ellenes daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejti ki.

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként gátolja a timidilát-szintetázt (TS), a dihidrofolát-reduktázt (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferázt (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed mind a redukált folsav hordozó, mind a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszerei révén bejut a sejtekbe. A sejtbe jutva a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át poliglutamát vegyületté a folilpoliglutamát szintetáz enzim segítségével. A poliglutamát vegyületek a sejtben maradnak és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-ot. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamált metabolitok intracelluláris felezési ideje hosszabb, ami hosszabb hatástartamot eredményez a malignus sejtekben.

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak elrendezésű, III. fázisú vizsgálat - amelyben a pemetrexed és ciszplatin kombinációt hasonlították ciszplatinnal a korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegek kezelésében. Ez a vizsgálat azt igazolta, hogy a pemetrexeddel és ciszplatinnal kezelt betegek átlagos túlélése klinikailag jelentősen, átlagosan 2,8 hónappal hosszabb volt, mint a csak ciszplatinkezelésben részesülőké.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését a vizsgálati szer csoportba randomizált teljes betegpopuláción (randomizált és kezelt betegeken) végezték el. Alcsoport elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav és B₁₂-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Pemetrexed + ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleuralis mesotheliomában

Hatásossági paraméter	Randomizált és kezelt betegek		Teljes szupplementációban részesült betegek	
	pemetrexed/ ciszplatin (n = 226)	ciszplatin (n = 222)	pemetrexed/ ciszplatin (n = 168)	ciszplatin (n = 163)
Teljes túlélés medián értéke (hónap) (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-érték *	0,020		0,051	
A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (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-érték *	0,001		0,008	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (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-érték *	0,001		0,001	
Összesített válaszarány ** (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-féle egzakt p-érték *	< 0,001		< 0,001	

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

* p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

** A pemetrexed/ciszplatin karon, randomizált és kezelt betegek (n = 225) és teljes szupplementációban részesültek (n = 167)

A malignus pleuralis mesotheliomához kapcsolódó klinikailag jelentős tünetek (fájdalom és dyspnoe) statisztikailag szignifikáns javulását észlelték a pemetrexed/ciszplatin karon (212 beteg) szemben az önmagában alkalmazott ciszplatin karral (218 beteg). Ezeket a tüneteket a tüdőcarcinoma tüneti skála (Lung Cancer Symptom Scale) alkalmazásával értékelték. Statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg a légzésfunkciós vizsgálatok során is. A kezelési karok elkülönítését a pemetrexed/ciszplatin karon észlelt légzésfunkció-javulás és a kontroll karon észlelt légzésfunkció-romlás tette lehetővé.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a csak pemetrexeddel kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem kissejtes tüdőcarcinom (NSCLC) második vonalbeli kezelése:

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő,

előzetes kemoterápiában részesült betegeknél a medián túlélési idő pemetrexeddel kezelt betegeknél 8,3 hónap (a vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezelt betegeknél (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazott pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény pemetrexed csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,61–1,0, p = 0,047), míg a laphámsejtes szövettani típusokban a docetaxel eredménye volt kedvezőbb (n = 172; 6,2 versus 7,4 hónap, korrigált relatív házárd = 1,56; 95% CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

Egy különálló randomizált, III. fázisú, kontrollos vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (teljes túlélés, progressziómentes túlélés) hasonlóak a korábban docetaxellel előzetesen kezelt (n=41) és a korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n=540) betegeknél.

A pemetrexed docetaxelhez viszonyított hatásossága NSCLC-ben szenvedő ITT populációban

	Pemetrexed	Docetaxel
Túlélési idő (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián (hónap)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> A mediánra vonatkozó 95 % CI	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR (relatív házárd)	0,99	
<input type="checkbox"/> A HR-re vonatkozó 95 % CI	(0,82 - 1,20)	
<input type="checkbox"/> Nem rosszabb hatásosság (non-inferiority) p-értéke (HR)	0,226	
Progressziómentes túlélési idő (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTTTF – hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Válasz (n: a válasz szempontjából minősítettek száma)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Válaszarány (%) (95 % CI)	9.1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabil betegség (%)	45,8	46,4

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; HR = relatív házárd; ITT = vizsgálatba bevont populáció; n = a teljes populáció mérete.

NSCLC első vonalbeli kezelése:

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben a pemetrexed-ciszplatin- és a gemcitabine-ciszplatin-kezelést hasonlították össze korábban kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (IIIB vagy IV stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél – azt mutatta, hogy pemetrexed-ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció [ITT] n = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabine-ciszplatin kombináció (ITT n = 863) (korrigált relatív házárd 0,94; 95% CI 0,84 – 1,05). A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG-státusza 0 vagy 1 volt.

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául az ITT populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek az ITT populáció analíziseivel, és azt támasztják alá,

hogy pemetrexed-ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin-ciszplatin-kezelésé.

A progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap a pemetrexed-ciszplatin vs. 5,1 hónap a gemcitabin-ciszplatin esetében (korrigált relatív hazard 1,04; 95% CI 0,94–1,15), teljes válaszarány 30,6% (95 CI 27,3–33,9) a pemetrexed-ciszplatin vs. 28,2% (95% CI 25,0–31,4) gemcitabine-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen). Az NSCLC szövettan teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése klinikailag releváns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a szövettan alapján, lásd az alábbi táblázatban.

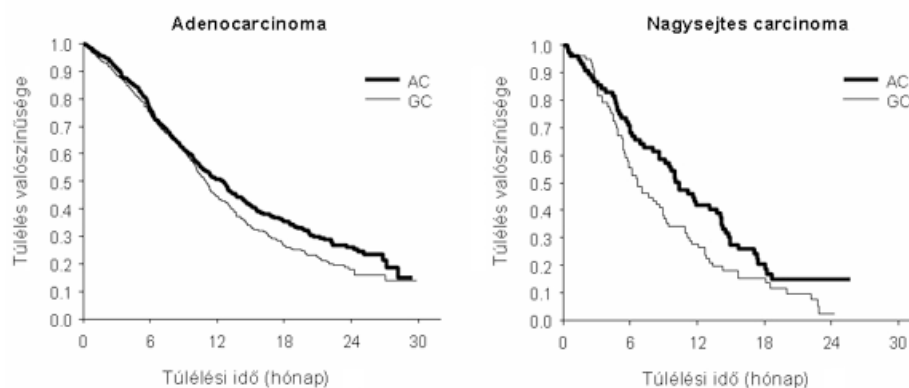
Pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabine-ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés medián értéke (hónapokban) (95% CI)				Korrigált relatív hazard (HR) (95% CI)	Kedvezőbb hatásossági p-érték
	Pemetrexed + ciszplatin		Gemcitabin + ciszplatin			
ITT populáció (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
Adenocarcinoma (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
Nagy sejt (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
Egyéb (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
Laphámsejt (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

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; ITT = vizsgálatba bevont; N = a populáció elemszáma.

^aStatistikailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (non-inferiority, nem gyengébb) vizsgálatban, a relatív hazard teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 “nem rosszabb” (non-inferiority) határ alatt (p<0,001)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan—Meier görbéi



A pemetrexed-ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikailag jelentős különbség a szövettani alcsoportok között. A pemetrexed+ciszplatin kezelésben részesült betegek kevesebb

transzfúzióra (16,4% vs. 28,9%, $p < 0,001$), vörösvértest transzfúzióra (16,1% vs. 27,3%, $p < 0,001$) és thrombocyta transzfúzióra (1,8% vs. 4,5%, $p = 0,002$) szorultak. A betegeknél kevesebb eritropoetin/darbopoetin (10,4% vs 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, $p = 0,004$) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, $p = 0,021$) alkalmazására volt szüksége.

NSCLC fenntartó kezelése:

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexedés a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care, BSC) (n = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC (n= 222) alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatin vagy karboplatin+gemcitabin, paklitaxel vagy docetaxel 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval („doublet”) kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

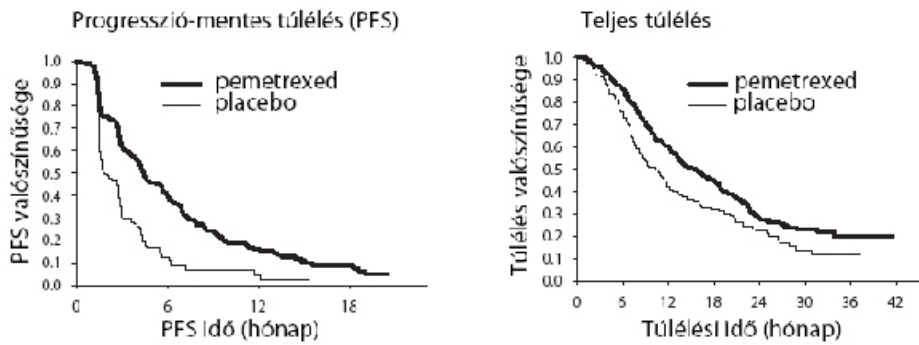
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) pemetrexed kezelési karon, a placebo-karhoz képest (n = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-sel kapcsolatos értékelésének megállapításait. A teljes populációra nézve (n = 663) a medián teljes túlélés 13,4 hónap volt pemetrexed karon és 10,6 hónap a placebokon, relatív házárd = 0,79 (95% CI: 0,65 - 0,95; $p = 0,01192$).

Más pemetrexed -vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. NSCLC betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) (n=430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed karon és 1,8 hónap a placebo-karon, a relatív házárd = 0,47; 95% CI: 0,37-0,60; $p = 0,00001$. NSCLC betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) (n=481) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt a pemetrexed karon és 10,3 hónap a placebo-karon (relatív házárd = 0,71; 95% CI: 0,56-0,88; $p = 0,002$). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével, az NSCLC betegek medián teljes túlélési ideje 18,6 hónap volt a pemetrexed karon és 13,6 hónap volt a placebo-karon (relatív házárd = 0,71; 95% CI: 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Laphámsejtes carcinomában szenvedő betegeknél a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményei nem utalnak a pemetrexed előnyére a placebóval szemben.

A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

JMEN: Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) progresszió-mentes túlélés (Progression Free Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása pemetrexed és a placebo kezelés esetén:



PARAMOUNT-vizsgálat

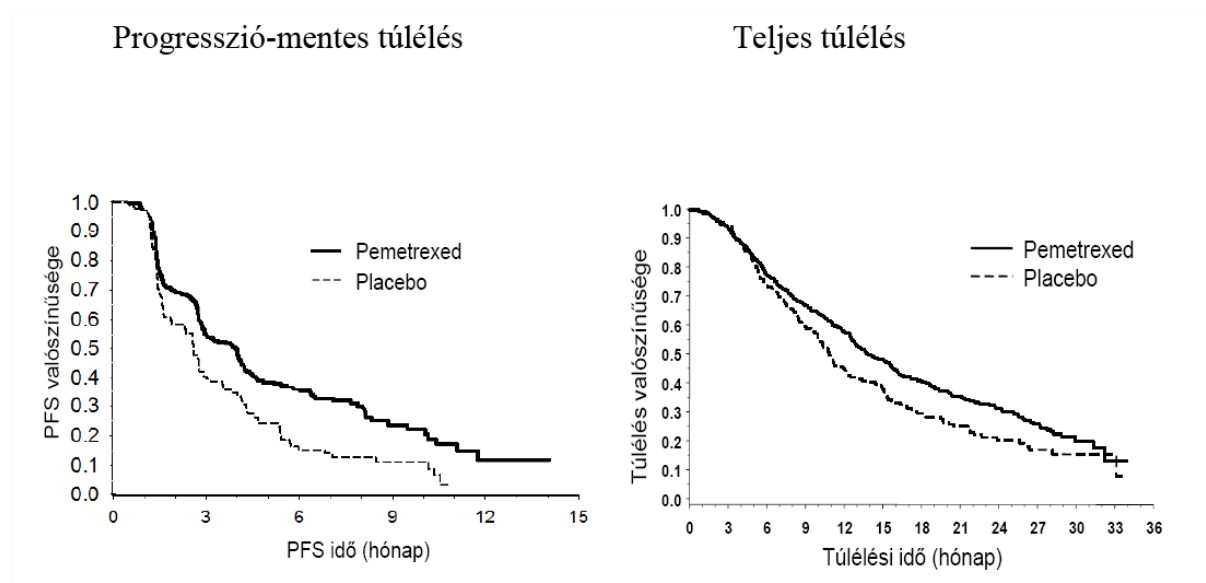
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatását és biztonságosságát a placebo és BSC (n = 180) kezelésével az olyan, lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével), akiknél nem lépett fel progresszió a pemetrexed és ciszplatin kombinációjával végzett első vonalbeli kettős („doublet”) kezelés 4 ciklusát követően. A pemetrexed-ciszplatin indukciós terápiával kezelt 939 betegből 539 beteget randomizáltak pemetrexed- vagy placebo fenntartó kezelésre. A randomizált betegek 44,9%-ánál észleltek teljes/parciális választ és 51,9%-ánál észlelték a stabil betegségnek pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelésre adott reakcióját. A fenntartó kezelésre randomizált betegek ECOG performance-státuszának elvárt értéke 0 vagy 1 volt. A pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelés elkezdésétől a fenntartó terápia elindításáig eltelt medián idő 2,96 hónap volt mind a pemetrexed-, mind a placebo-karon. A randomizált betegek a betegség progressziójáig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli 8Indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelésként kapott ciklusok számának medián-értéke 4 volt mind az pemetrexed , mind a placebo esetén. Összesen 169 beteg (47,1%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed fenntartó kezelést, ami összesen legalább 10 pemetrexed-kezelési ciklust jelent.

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és pemetrexed kezelési karon a placebo-karhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; a PFS medián értéke 3,9 hónap illetve 2,6 hónap) (relatív házárd = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknél (a pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián-értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed karon és 5,6 hónap a placebo-karon (relatív házárd = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

A pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelést (4 ciklus) követően a pemetrexed kezelés statisztikailag előnyösebb volt a placebónál a teljes túlélés tekintetében (medián érték 13,9 hónap versus 11,0 hónap, relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követsből, míg a placebo-karon 21,7% volt ez az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval kezeltéké 45%, illetve 21% volt. A pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 14,0 hónap volt a placebo-karon (relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebo-karon.

PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (Overall Survival, OS) Kaplan-Meier görbéje pemetrexed folyamatos fenntartó terápia illetve placebo-kezelés esetén

NSCLC betegeknél, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével (a randomizációtól mérve)



A pemetrexed fenntartó kezelés biztonságossági profilja mind a JMEN-, mind a PARAMOUNT-vizsgálatban hasonló volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a pemetrexed vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alsóportjánál a jóváhagyott indikációkban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű vesekárosodás nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizelettel választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja. Normál vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance 90 ml/perc) a pemetrexed teljes szisztémás clearance-e 91,8 ml/perc, és a plazma eliminációs felezési ideje 3,5 óra. A clearance betegek közötti variabilitása mérsékelt, 19,3%-os. A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazmakoncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

A pemetrexed farmakokinetikai paramétereit a ciszplatint egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B₁₂-vitamin-pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pemetrexed vemhes egerekben csökkent magzati életképességet, csökkent magzati súlyt, bizonyos csontos struktúrák tökéletlen csontosodását és szájpadasadékat okozott.

A pemetrexed hím egereknél reprodukív toxicitást okozott, amit a fertilitási arány csökkenése és testis atrófia jellemezett. Egy beagle kutyákon 9 hónapon keresztül intravénás bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrozist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

A pemetrexed nem volt mutagén sem a kínai hörcsög ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs tesztben, sem az Ames tesztben. A pemetrexed clastogen az *in vivo* micronucleus tesztben egereknél.

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)

Sósav (pH beállításra)

Nátrium-hidroxid (pH beállításra)

6.2 Inkompatibilitások

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, például a Ringer laktát és a Ringer oldattal. Ezt a gyógyszert tilos más gyógyszerekkel keverni, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

A pemetrexed elkészített infúziós oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat 2 °C – 8 °C-on illetve 15 °C – 25 °C-on történő tárolás mellett 24 órán át bizonyítottan megtartják. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni az infúzió elkészítéséhez. Mikrobiológiai szempontból az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2 °C–8 °C-on, illetve 15 °C–25 °C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer elkészítése/feloldása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval és lepattintható tetővel ellátott alumínium kupakkal. Az injekciós üveget zsugorodó műanyag bevonat borítja.

Az 10 ml-es injekciós üveg 100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában).

6.6 A megsemmisítésére vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges pemetrexed injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg valamivel több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez. Óvatosan

meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe a színtelentől a sárgáig vagy a zöldes sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis.
6. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
7. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:

Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző hatású. Az érből véletlenül kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben leírták a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1055/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. december 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CIAMBRA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg pemetrexed (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

Elkészítés után (lásd 6.6 pont) 25 mg/ml pemetrexed injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 54 mg nátrium injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy csaknem fehér színű liofilizált por.

A kiegészített oldat pH-ja 6, 6 és 7,8 közötti.

A kiegészített oldat ozmolalitása 230-270 mOsmol/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

A CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

A CIAMBRA monoterápiában, fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platinaalapú kemoterápiát követően (lásd 5.1 pont).

A CIAMBRA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CIAMBRA csak a daganatellenes kemoterápia alkalmazásában járatos orvos felügyelete mellett alkalmazható.

Adagolás

CIAMBRA ciszplatinnal kombinációban

A CIAMBRA javasolt adagja 500 mg/ testfelszín m² intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/m² BSA, két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (a speciális adagolási javaslatra vonatkozóan lásd a ciszplatin alkalmazási előírását is).

CIAMBRA monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a CIAMBRA javasolt adagja 500 mg/ testfelszín m², intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

Premedikáció

A bőrreakciók incidenciájának és súlyosságának csökkentése érdekében kortikoszteroidot kell adni a pemetrexed adása előtti, alatti és utáni napon. A kortikoszteroid adagjának ekvivalensnek kell lennie a naponta kétszer, szájon át adott 4 mg dexametazonnal (lásd 4.4 pont).

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitamin kiegészítést is kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A betegeknél naponta kell szedni szájon át folsavat vagy folsav tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknél bevinni a pemetrexed első dózisát megelőző hét nap alatt, és az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél intramusculárisan B₁₂-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B₁₂-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

Monitorozás

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/mm³ és a thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/mm³. A kreatinin-clearance-nek ≥ 45 ml/perc-nek kell lennie. Az összbilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), az aszpartát aminotranszferáznak (AST vagy SGOT) és alanin aminotranszferáz (ALT vagy SGPT) a normál érték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, AST- és ALT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

Dózismódosítások

A dózismódosítás a következő ciklus elején az előző kezelési ciklus során észlelt legrosszabb hematológiai értékek vagy a maximális nem-hematológiai toxicitás alapján történjen. A kezelés halasztható, hogy elegendő idő legyen a laboratóriumi értékek helyreállítására. A laboratóriumi értékek helyreállítása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott CIAMBRA-ra is.

1. táblázat - A CIAMBRA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) < 500 /mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám $\geq 50\ 000$ /mm ³	A korábbi (mind a CIAMBRA, mind a ciszplatin) adag 75%-a

Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000 /mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a CIAMBRA, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a CIAMBRA, mind a ciszplatin) adag 50%-a

^a Ezek a kritériumok megfelelnek a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai;2.0 verzió; NCI 1998) szerinti ≥CTC 2. fokú vérzés definíciójának

Ha a betegeknél 3. fokú vagy annál súlyosabb nem hematológiai toxicitás alakul ki (a neurotoxicitást kivéve), a CIAMBRA alkalmazását le kell állítani, amíg a toxicitás foka a kezelés előtti szintre vagy az alá csökken. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

2. táblázat - A CIAMBRA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem hematológiai toxicitások^{a, b}		
	A CIAMBRA dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositis kivéve	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. vagy 4. fokú hasmenés.	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100 %-a

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai;2.0 verzió; NCI 1998)

^b A neurotoxicitást kivéve

Neurotoxicitás esetén a CIAMBRA és ciszplatin javasolt dózismódosítását a 3. táblázat mutatja. A betegeknél le kell állítani a kezelést, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás figyelnek meg.

3.táblázat - A CIAMBRA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás		
CTC^a fokozat	A CIAMBRA adagja (mg/m²)	A ciszplatin adgja (mg/m²)
0 – 1	A korábbi adag 100 %-a	A korábbi adag 100 %-a
2	A korábbi adag 100 %-a	A korábbi adag 50 %-a

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai: 2.0 verzió; NCI 1998)

A CIAMBRA-kezelést le kell állítani, ha a betegnél bármilyen 3. vagy 4. fokú hematológiai vagy nem-hematológiai toxicitás jelentkezik 2 dóziscsökkentést követően, illetve azonnal le kell állítani, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás figyelhető meg.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozottabb lenne a nemkívánatos események kockázata, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Nem szükséges az adagolás más módosítása, mint ami minden beteg esetén javasolt.

Gyermekek és serdülők

A CIAMBRÁ-nak gyermekek esetén malignus pleuralis mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján) a pemetrexed elsősorban változatlan formában, a vesén keresztül ürül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, csak a minden betegre érvényes dózismódosítások voltak szükségesek. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek: Nem találtak összefüggést az AST (SGOT), az ALT (SGPT), vagy az összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Ugyanakkor nem vizsgálták külön azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket, akiknél a bilirubinszint magasabb a normálérték felső határának 1,5-szeresénél és/vagy az aminoszterázok értéke magasabb a normál érték felső határának 3,0-szeresénél (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szeresénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

Az alkalmazás módja

A CIAMBRA felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A CIAMBRÁ-t 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján. A CIAMBRA alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A pemetrexed gátolhatja a csontvelő működését, ami neutropenia, thrombocytopenia és anaemia (vagy pancytopenia) formájában nyilvánulhat meg (lásd 4.8 pont). Rendszerint a myelosuppressio a dózis-limitáló toxicitás. A betegeknél a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót és a pemetrexed nem adható a betegeknél addig, amíg az abszolút neutrophilszám (ANC) újra el nem éri a ≥ 1500 sejt/mm³ értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 100\ 000$ sejt/mm³ értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusok során észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kisebbségi toxicitásról, valamint a 3. illetve 4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3. illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsavat és B₁₂-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezelték előzetesen kortikoszteroiddal. Azelőzetes dexametazon (vagy azzal ekvivalens) kezelés csökkentheti a bőrreakciók incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgáltak elegendő számú olyan beteget, akiknél a kreatinin-clearance < 45 ml/perc. A pemetrexed alkalmazása ezért nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 45 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), mint az ibuprofén és az acetilszalícilsav (> 1,3 g naponta) szedését a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (lásd 4.5 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.5 pont).

Vesét érintő súlyos mellékhatásokat, köztük akut veseelégtelenséget jelentettek, pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén. Sok olyan betegnél, akinél ezek előfordultak, megtalálhatók voltak a vesét érintő mellékhatások kialakulásának rizikófaktorai, beleértve a dehidrációt, vagy az előzetesen fennálló magas vérnyomást vagy diabetest. A pemetrexed forgalomba hozatala után önmagában vagy más kemoterápiás szerrel együtt végzett alkalmazás esetén nephrogen diabetes insipidust és renalis tubularis necrosist is jelentettek. Az említett események zöme a pemetrexed adásának leállítása után rendeződött. A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy fennáll-e akut tubularis necrosis, csökkent vesefunkció, valamint a nephrogen diabetes insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

A harmadik térben lévő folyadékok, például a pleurális folyadék vagy az ascites pemetrexedre kifejtett hatása nem teljesen körülírt. Egy pemetrexeddel végzett II. fázisú vizsgálat a vizsgálatba bevont 31 olyan szolid tumoros betegnél, akiknél állandó volt a harmadik térben a folyadék jelenléte, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációjában vagy clearance-ében azokhoz a betegekhöz viszonyítva, akiknél nem volt folyadékgyülem a harmadik térben. Így a harmadik térben lévő folyadékgyülem leszívása a pemetrexed-kezelés előtt megfontolandó, de nem feltétlenül szükséges.

A ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexed gastrointestinalis toxicitása következtében súlyos dehidrációt figyeltek meg. Ezért a betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és megfelelő folyadékpótlásról kell gondoskodni a kezelés előtt és/vagy azt követően.

Nem gyakran súlyos cardiovascularis eseményekről (köztük myocardialis infarctus és cerebrovascularis események) számoltak be a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más citotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél akiknél ilyen eseményeket figyeltek meg, előzetesen fennálltak cardiovascularis kockázati tényezők (lásd 4.8 pont).

Daganatos betegeknél gyakori az immunzupprimált állapot, ezért élő, attenuált vakcinák egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmegtartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermátörölés lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt (lásd 4.6 pont).

Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően sugárkezelésben részesültek. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitizáló hatású anyagok használata esetén.

„Radiation recall” esetekről (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakcióról) számoltak be olyan betegeknél, akik hetekkel vagy évekkkel korábban sugárkezelést kaptak.

Ez a gyógyszer kb. 54 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 mg nátriumbevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. Nefrotoxikus szerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezért ilyen kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

A szintén tubulárisan kiválasztódó szerek (pl. probenecid, penicillin) egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének esetleges megnyúlását eredményezheti. Ezeknek a szereknek pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) nagy adagjai (mint pl. az ibuprofén > 1600 mg/nap adagban) és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ($\geq 1,3$ g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját, és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos események előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor.

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél a pemetrexed NSAID-okkal (pl. ibuprofén) vagy nagyobb adagú acetilszalicilsavval való egyidejű alkalmazása a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig kerülendő (lásd 4.4 pont).

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegnél pemetrexed egyidejű alkalmazásakor a NSAID-ok alkalmazását a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont). Amennyiben NSAID-ok egyidejű alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressiót és a gastrointestinalis toxicitást.

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. Az emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a pemetrexed várhatóan nem gátolja klinikailag jelentős mértékben a CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 és CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

Mivel a thrombosis kockázata minden daganatos betegnél fokozott, az antikoaguláns kezelés alkalmazása gyakori. Az alvadási státusz egyénenként nagyon változó a betegség ideje alatt, továbbá kölcsönhatás lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, ezért ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik, az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány), gyakrabban kell ellenőrizni.

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz vaccina: fatális generalizált vakcinációs betegség kockázata miatt (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazás nem javasolt: Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz vakcinát, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallt): szisztémás, esetleg fatális betegség kockázata. A kockázat magasabb azoknál, akik az alapbetegség következtében immunszupprimált állapotban vannak. Inaktívált vakcina alkalmazása javasolt, amennyiben rendelkezésre áll (poliomyelitis) (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt. A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. Szexuálisan érett férfiaknak a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig nem javasolt a gyermeknemzés. Fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy önmegtartóztatás javasolt.

Terhesség

Nincsenek adatok a pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan, de az egyéb antimetabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Az állatkísérletek reprodukzív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A pemetrexed nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges, és csak az anyai szükséglet és a magzati kockázat gondos megfontolását követően (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemetrexed kiválasztódik-e a humán anyatejbe, és hogy a szoptatott gyermeke kifejtett mellékhatások kizárhatók-e. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt meg kell szakítani (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a lehetőségének.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a pemetrexed fáradtságot okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha ez előfordul, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-; és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszén-érték emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, bőrkiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxikus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat azoknak a nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát mutatja, amelyeket randomizációt követően ciszplatinnal és pemetrexeddel kezelt 168, illetve ciszplatinnal monoterápiában kezelt 163, mesotheliomában szenvedő beteg > 5%-ánál észleltek. Mindkét kezelési karban ezek a korábban kemoterápiában nem részesülő betegek teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást kaptak.

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szerv-rendszer	Gyakori-ság	Esemény*	Pemetrexed/ciszplatin		Ciszplatin	
			(n = 168)		(n = 163)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképző-szervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutrophil granulocytaszám csökkenés	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocytaszám csökkenés	53,0	14,9	16,6	0,6
		Haemoglobin -szint csökkenés	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombocytaszám csökkenés	23,2	5,4	8,6	0,0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Dehydratio	6,5	4,2	0,6	0,6
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szenzoros neuropathia	10,1	0,0	9,8	0,6
	Gyakori	Ízérzés zavara	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Emésztő-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Diarrhoea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Hányás	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/ Pharyngitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Obstipatio	11,9	0,6	7,4	0,6
	Gyakori	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kreatinin emelkedés	10,7	0,6	9,8	1,2
		Csökkent kreatinin-clearance**	16,1	0,6	17,8	1,8

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	47,6	10,1	42,3	9,2
----------------------------------------------------------	----------------	-----------------	------	------	------	-----

*Lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2. CTC verzióját minden fokozatú toxicitás esetében, kivéve a „csökkent kreatinin clearance”-et

** amely a „renalis/urogenitalis egyéb” kifejezésből származik.

***A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC (2. verzió; NCI 1998) szerint az ízérzés zavara és a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be, az összes olyan eset közül, ahol a jelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel és ciszplatinnal.

A randomizáció során követően ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek ≥ 1 és $< 5\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: veseelégtelenség, infekció, lázas állapot, lázas neutropenia, AST-, ALT- és GGT-emelkedés, urticaria és mellkasi fájdalom. A randomizáció során ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $< 1\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik az arrhythmia és a motoros neuropathia.

Az alábbi táblázat azoknak a nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát mutatja, amelyeket randomizációt követően pemetrexed monoterápiával, folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítéssel kezelt 265, illetve monoterápiában docetaxellel kezelt 276 beteg $> 5\%$ -ánál észleltek. Minden betegnél lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomát diagnosztizáltak, és a betegek előzetesen kemoterápiás kezelést kaptak.

Szerv-rendszer	Gyakoriság	Esemény*	Pemetrexed n = 265		Docetaxel n = 276	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképző-szervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutrophil/granulocytaszám csökkenés	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukocytaszám csökkenés	12,1	4,2	34,1	27,2
		Haemoglobinszint csökkenés	19,2	4,2	22,1	4,3
	Gyakori	Thrombocytaszám csökkenés	8,3	1,9	1,1	0,4
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Diarrhoea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Hányás	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/Pharyngitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
	Gyakori	Obstipatio	5,7	0,0	4,0	0,0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	SGPT (ALT) emelkedés	7,9	1,9	1,4	0,0
		SGOT (AST) emelkedés	6,8	1,1	0,7	0,0

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés/hámlás	14,0	0,0	6,2	0,0
	Gyakori	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,	2,2**
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	34,0	5,3	35,9	5,4
	Gyakori	Láz	8,3	0,0	7,6	0,0

* Lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2. CTC verzióját minden fokozatú toxicitás esetében.

** A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC (2. verzió; NCI 1998) szerint a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan eset közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel.

A randomizáció során pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek ≥ 1 és $< 5\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: infekció neutropenia nélkül, lázas neutropenia, allergiás reakció/túlérzékenység, emelkedett kreatinin, motoros neuropathia, szenzoros neuropathia, erythema multiforme és hasi fájdalom.

A randomizáció során pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $\leq 1\%$ -ánál észlelt, klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik a supraventriculáris arhythmia.

A klinikailag jelentős 3. és 4. fokú laboratóriumi toxicitás hasonló volt három, egyetlen szerként pemetrexedet alkalmazó II. fázisú vizsgálat összesített eredményei ($n = 164$) és a fent ismertetett III. fázisú pemetrexed vizsgálat eredményei szerint, a neutropeniát (12,8% illetve 5,3%) és az alanin aminotranszferáz emelkedést (15,2% illetve 1,9%) kivéve. Ezek a különbségek valószínűleg a betegpopulációkülönbségekéből származtak, mivel a II. fázisú vizsgálatokban kemoterápiával korábban nem kezelt, illetve korábban erőteljes kezelésben részesült emlődaganatos betegek egyaránt szerepeltek, akiknek májmetasztázisaik és/vagy kóros kiindulási májfunkciós eredményei voltak.

Az alábbi táblázat azoknak a vizsgálati gyógyszerrel feltételezhetően összefüggő nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát foglalja össze, amelyeket a randomizációt követően ciszplatin- és pemetrexed-kezelésben részesülő 839 nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő beteg, illetve ciszplatin- és gemcitabin-kezelésben részesülő 830 nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteg $> 5\%$ -ánál észleltek. Valamennyi beteg a lokálisan előrehaladott vagy metasztázáló nem kissejtes tüdőcarcinoma kezdeti kezelésekként kapta a vizsgálati terápiát, és mindkét kezelési csoport teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlásban részesült.

Szerv-rendszer	Gyakoriság	Esemény**	Pemetrexed/ ciszplatin (n = 839)		Gemcitabin/ ciszplatin (n = 830)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3. - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirok-rendszerei betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Haemoglobin szint csökkenés	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrophil/granulocytá szám csökkenés	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*

		Leukocytaszám csökkenés	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombocytaszám csökkenés	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szenzoros neuropathia	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Ízérzés zavara	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Hányás	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Obstipatio	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis/ Pharyngitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhoea colostomia nélkül	12,4	1,3	12,8	1,6
	Gyakori	Dyspepsia/ Gyomorégés	5,2	0,1	5,9	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Gyakori	Bőrkiütés/ hámlás	6,6	0,1	8,0	0,5
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kreatinin emelkedés	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-érték <0,05 a pemetrexed-ciszplatin- és a gemcitabine-ciszplatin-kezelés összehasonlítására vonatkozóan a Fischer-féle egzakt teszt felhasználásával

** Minden toxicitási fokozat esetében lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 2.0 CTC verzióját (NCI 1998)

*** A National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) CTC (2. verzió; NCI 1998) szerint az ízérzés zavara és a hajhullás csak 1. vagy 2. fokozatúként jelentendő.

A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan est közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel és ciszplatinnal.

A randomizáció során pemetrexed-ciszplatin-kezelésre kijelölt betegek $\geq 1\%$ és $\leq 5\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentőségű toxicitások közé a következők tartoztak: az AST (SGOT) és ALT (SGPT) emelkedése, infekció, lázas neutropenia, veseelégtelenség, lázas állapot, dehidráció, conjunctivitis és a kreatinin-clearance csökkenése.

A randomizáció során ciszplatin-pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek <1%-ánál észlelt klinikailag jelentős toxicitások közé tartozik a gamma-GT emelkedése, mellkasi fájdalom, sarrhythmia és a motoros neuropathia.

Nemek szerint vizsgálva a klinikailag jelentős toxicitások hasonlóak voltak a pemetrexed-ciszplatin kombinációval kezelt teljes betegpopulációban.

Az alábbi táblázat azoknak a vizsgálati gyógyszerrel feltételezhetően összefüggő nemkívánatos hatásoknak a gyakoriságát és súlyosságát foglalja össze, amelyeket a randomizációt követően a pemetrexed-monoterápiában részesült 800 beteg, illetve a placebo-kezelésben részesült 402 beteg > 5%-ánál észleltek a fenntartó pemetrexed-monoterápiával (JMEN-vizsgálat: n = 663) és a folyamatos fenntartó pemetrexed-monoterápiával (PARAMOUNT-vizsgálat: n = 539) végzett

vizsgálatokban. Valamennyi betegnél a nem kissejtes tüdőcarcinoma IIIB vagy IV stádiumát állapították meg, és mindannyian előzőleg platina alapú kemoterápiában részesültek. Mindkét vizsgálati karban a betegeknek teljes folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást adtak.

Szerv-rendszer	Gyakoriság*	Esemény*	Pemetrexed*** (n =800)		Placebo*** (n =402)	
			Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)	Bármely fokú toxicitás (%)	3 - 4. fokú toxicitás (%)
Vérképző-szervi és nyirok-rendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Haemoglobin csökkenés	18,0	4,5	5,2	0,5
	Gyakori	Leukocytaszám csökkenés	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrophil granulocytaszám csökkenés	8,4	4,4	0,2	0,0
	Gyakori	Szenzoros neuropathia	7,4	0,6	5,0	0,2
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Gyakori	Hányás	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucositis/stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	ALT (SGPT) emelkedés	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) emelkedés	5,9	0,0	1,7	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és		Bőrkiütés/hámlás				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság érzet	24,1	5,3	10,9	0,7
	Gyakori	Fájdalom	7,6	0,9	4,5	0,0
		Oedema	5,6	0,0	1,5	0,0
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Vese rendellenességek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Rövidítések: ALT = alanin aminoszferáz; AST = aszpartát aminoszferáz; CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) = A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai; NCI = Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute); SGOT = szérumban lévő glutamát-oxalacetát aminoszferáz; SGPT = szérumban lévő glutamát-piruvát aminoszferáz.

* A gyakorisági kategóriák megnevezéseinek meghatározása: Nagyon gyakori - $\geq 10\%$; Gyakori - $> 5\%$ és $< 10\%$. A táblázatba minden esemény csak 5%-os küszöbérték felett került be az összes olyan eset közül, ahol a bejelentő szerint feltételezhető volt az összefüggés a pemetrexeddel

** Minden toxicitási fokozat esetében lásd a National Cancer Institute (Nemzeti Onkológiai Intézet) 3.0 CTCAE verzióját (NCI 2003). A bejelentések gyakoriságát a CTCAE 3.0 verziója szerint tüntették fel.

*** Az mellékhatásokat tartalmazó összesített táblázat a JMEN pemetrexed fenntartó kezeléssel (n = 663) és a PARAMOUNT folyamatos pemetrexed fenntartó kezeléssel végzett vizsgálatok (n = 539) eredményeit összesíti.

****Az összetett kifejezés tartalma: emelkedett szérum/vér kreatininszint, csökkent glomeruláris filtrációs ráta, veseelégtelenség és renalis/urogenitalis egyéb tünetek.

A randomizációt követően pemetrexed-kezelésben részesülő betegek $\geq 1\%$ és $\leq 5\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentős CTC toxicitások közé a következők tartoztak: lázas neutropenia, fertőzés, a thrombocytaszám csökkenése, hasmenés, székrekedés, hajhullás, viszketés, láz (neutropenia nélkül), a szem-felszín betegsége (beleértve a conjunctivitist is), fokozott könnyezés, szédülés és motoros neuropathia.

A randomizáció során pemetrexed-kezelésre kijelölt betegek $< 1\%$ -ánál észlelt klinikailag jelentős CTC toxicitások közé tartozik az allergiás reakció/túlérzékenység, erythema multiforme, supraventriculáris arrhythmia és pulmonális embolizáció.

A biztonságosságot a pemetrexed-csoportba randomizált betegeknél ($n = 800$) értékelték. A mellékhatások incidenciáját azoknál a betegeknél értékelték, akik ≤ 6 ciklus fenntartó pemetrexed-kezelésben részesültek ($n = 519$), és azokhoz a betegekhez hasonlították, akik > 6 ciklus pemetrexed-kezelést kaptak ($n = 281$). Hosszabb expozíció esetén a mellékhatások minden súlyossági foka gyakoribbá vált. Hosszabb pemetrexed-expozíció esetén a vizsgálati készítménnyel valószínűleg összefüggő, 3-4. fokú neutropenia előfordulásának szignifikáns emelkedését észlelték (≤ 6 ciklus: 3,3%, > 6 ciklus: 6,4%; $p = 0,046$). A 3.-4.-5. toxicitási fokú egyéb mellékhatások egyéni előfordulásában nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns eltéréseket hosszabb expozíció esetén.

Nem gyakran cardiovascularis és cerebrovascularis eseményeket, köztük myocardialis infarctust, angina pectorist, stroke-ot és tranziens ischaemiás attackot jelentettek a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más citotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél, akiknél ilyen eseményeket figyeltek meg, előzetesen fennálltak cardiovascularis kockázati tényezők.

A pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során- potenciálisan súlyos – hepatitis ritka eseteit jelentették.

Pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során nem gyakran pancytopenia előfordulását jelentették.

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran colitises eseteket (beleértve az intestinalis és rectális vérzést, a néha fatális kimenetelű intestinalis perforatiót, intestinalis necrosist és typhlitis is) jelentettek pemetrexeddel kezelt betegeknél.

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran légzési elégtelenséggel járó (néha fatális) interstitialis pneumonitis esetekről számoltak be pemetrexeddel kezelt betegeknél.

Nem gyakran oedema esetek előfordulását jelentették pemetrexeddel kezelt betegeknél.

A pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során nem gyakran oesophagitisről/irradiációs oesophagitisről számoltak be.

Pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok során gyakran jelentettek szepszist, mely néha fatális volt.

A forgalomba hozatalt követően a pemetrexeddel kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat jelentették:

Gyakran számoltak be hyperpigmentációról.

Nem gyakran akut veseelégtelenség eseteit jelentették pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont).

Nem gyakran irradiációs pneumonitis esetekről számoltak be olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően részesültek sugárkezelésben (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatal után nephrogen diabetes insipidust és renalis tubularis necrosist jelentettek, ismeretlen gyakorisággal.

Ritkán „radiation recall” (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakció) előfordulásáról számoltak be olyan betegeknél, akik korábban sugárkezelést kaptak (lásd 4.4 pont).

Nem gyakran perifériás ischaemiás eseteket jelentettek, melyek néha a végtagokon kialakuló necrosishoz vezettek.

Bullosus állapotok ritka eseteit jelentették, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysis, melyek néhány esetben fatálisak voltak.

Ritkán immunmediált haemolytikus anaemiáról számoltak be a pemetexeddel kezelt betegeknél.

Anaphylaxiás shock ritka eseteit jelentették.

Elsősorban az alsó végtagokon jelentkező erythemás oedemát jelentettek nem ismert gyakorisággal. Nem ismert gyakorisággal a bőr és a bőr alatti szövetek infekcióit és nem fertőzéses eredetű betegségeit jelentették (pl. a bőr és a bőr alatti szövetek akut bakteriális gyulladása, pseudocellulitis, dermatitis).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás esetén jelentett tünetek közé tartozik a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődménye többek között a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő szuppresszió. Ezeken kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén monitorozni kell a beteg vérképét, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed túladagolás kezelése esetén meg kell fontolni kalcium-folinát/folsav alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, folsav analógok, ATC kód: L01BA04.

A CIAMBRA (pemetrexed) több támadáspontú folsav-ellenes daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejti ki.

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként gátolja a timidilát-szintetázt (TS), a dihidrofolát-reduktázt (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferázt (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed mind a redukált folsav hordozó, mind a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszerei révén bejut a sejtekbe. A sejtbe jutva a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át poliglutamát vegyületté a folilpoliglutamát szintetáz enzim segítségével. A poliglutamát vegyületek a sejtben maradnak és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-ot. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és

kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamált metabolitok intracelluláris felezési ideje hosszabb, ami hosszabb hatástartamot eredményez a malignus sejtekben.

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak elrendezésű, III. fázisú vizsgálat - amelyben a pemetrexed és ciszplatin kombinációt hasonlították ciszplatinnal a korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegek kezelésében. Ez a vizsgálat azt igazolta, hogy a pemetrexeddel és ciszplatinnal kezelt betegek átlagos túlélése klinikailag jelentősen, átlagosan 2,8 hónappal hosszabb volt, mint a csak ciszplatinkezelésben részesülőké.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését a vizsgálati szer csoportba randomizált teljes betegpopuláción (randomizált és kezelt betegeken) végezték el. Alcsoport elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav és B₁₂-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Pemetrexed + ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleuralis mesotheliomában

Hatásossági paraméter	Randomizált és kezelt betegek		Teljes szupplementációban részesült betegek	
	pemetrexed/ ciszplatin (n = 226)	ciszplatin (n = 222)	pemetrexed/ ciszplatin (n = 168)	ciszplatin (n = 163)
Teljes túlélés medián értéke (hónap) (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-érték *	0,020		0,051	
A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (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-érték *	0,001		0,008	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (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-érték *	0,001		0,001	
Összesített válaszarány ** (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-féle egzakt p-érték *	< 0,001		< 0,001	

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

* p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

** A pemetrexed/ciszplatin karon, randomizált és kezelt betegek (n = 225) és teljes szupplementációban részesültek (n = 167)

A malignus pleuralis mesotheliomához kapcsolódó klinikailag jelentős tünetek (fájdalom és dyspnoe) statisztikailag szignifikáns javulását észlelték a pemetrexed/ciszplatin karon (212 beteg) szemben az önmagában alkalmazott ciszplatin karral (218 beteg). Ezeket a tüneteket a tüdőcarcinoma tüneti skála (Lung Cancer Symptom Scale) alkalmazásával értékelték. Statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg a légzésfunkciós vizsgálatok során is. A kezelési karok elkülönítését a pemetrexed/ciszplatin karon észlelt légzésfunkció-javulás és a kontroll karon észlelt légzésfunkció-romlás tette lehetővé.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a csak pemetrexeddel kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem kissejtes tüdőcarcinom (NSCLC) második vonalbeli kezelése:

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknek a medián túlélési idő pemetrexeddel kezelt betegeknek 8,3 hónap (a vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezeltnek (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazott pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény pemetrexed csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,61–1,0, p = 0,047), míg a laphámsejtes szövettani típusokban a docetaxel eredménye volt kedvezőbb (n = 172; 6,2 versus 7,4 hónap, korrigált relatív házárd = 1,56; 95% CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

Egy különálló randomizált, III. fázisú, kontrollos vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (teljes túlélés, progressziómentes túlélés) hasonlóak a korábban docetaxellel előzetesen kezelt (n=41) és a korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n=540) betegeknek.

A pemetrexed docetaxelhez viszonyított hatásossága NSCLC-ben szenvedő ITT populációban

	Pemetrexed	Docetaxel
Túlélési idő (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián (hónap)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> A mediánra vonatkozó 95 % CI	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
<input type="checkbox"/> HR (relatív házárd)	0,99	
<input type="checkbox"/> A HR-re vonatkozó 95 % CI	(0,82 - 1,20)	
<input type="checkbox"/> Nem rosszabb hatásosság (non-inferiority) p-értéke (HR)	0,226	
Progressziómentes túlélési idő (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián	2,9	2,9
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTTF – hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
<input type="checkbox"/> Medián	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Válasz (n: a válasz szempontjából minősítettek száma)	(n = 264)	(n = 274)
<input type="checkbox"/> Válaszarány (%) (95 % CI)	9.1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
<input type="checkbox"/> Stabil betegség (%)	45,8	46,4

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; HR = relatív házárd; ITT = vizsgálatba bevont populáció; n = a teljes populáció mérete.

NSCLC első vonalbeli kezelése:

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben a pemetrexed-ciszplatin- és a gemcitabine-ciszplatin-kezelést hasonlították össze korábban kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (IIIB vagy IV stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek – azt mutatta, hogy pemetrexed-ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció [ITT] n = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabine-ciszplatin kombináció (ITT n = 863) (korrigált relatív házárd 0,94; 95% CI 0,84 – 1,05). A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG-státusza 0 vagy 1 volt.

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául az ITT populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített populáció értékelésével

végzett hatásossági analízisek konzisztensek az ITT populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy pemetrexed-ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin-ciszplatin-kezelésé.

A progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap a pemetrexed-ciszplatin vs. 5,1 hónap a gemcitabin-ciszplatin esetében (korrigált relatív hazard 1,04; 95% CI 0,94–1,15), teljes válaszarány 30,6% (95 CI 27,3–33,9) a pemetrexed-ciszplatin vs. 28,2% (95% CI 25,0–31,4) gemcitabine-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen). Az NSCLC szövettan teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése klinikailag releváns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a szövettan alapján, lásd az alábbi táblázatban.

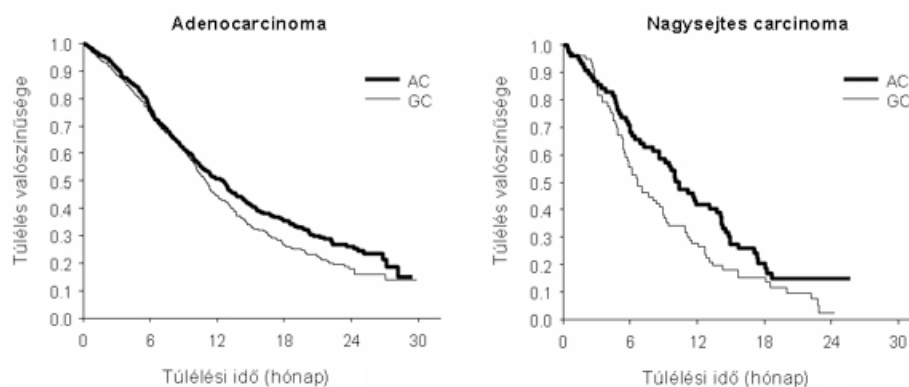
Pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabine-ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés medián értéke (hónapokban) (95% CI)				Korrigált relatív hazard (HR) (95% CI)	Kedvezőbb hatásossági p-érték
	Pemetrexed + ciszplatin		Gemcitabin + ciszplatin			
ITT populáció (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
Adenocarcinoma (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
Nagy sejt (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
Egyéb (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
Laphámsejt (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

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; ITT = vizsgálatba bevont; N = a populáció elemszáma.

^aStatistikailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (non-inferiority, nem gyengébb) vizsgálatban, a relatív hazard teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 “nem rosszabb” (non-inferiority) határ alatt (p<0,001)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan—Meier görbéi



A pemetrexed-ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikailag jelentős különbség a szövettani alcsoportok között. A pemetrexed+ciszplatin kezelésben részesült betegek kevesebb transzfúzióra (16,4% vs. 28,9%, $p < 0,001$), vörösvértest transzfúzióra (16,1% vs. 27,3%, $p < 0,001$) és thrombocytá transzfúzióra (1,8% vs. 4,5%, $p = 0,002$) szorultak. A betegeknél kevesebb eritropoetin/darbopoetin (10,4% vs 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, $p = 0,004$) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, $p = 0,021$) alkalmazására volt szüksége.

NSCLC fenntartó kezelése:

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexedés a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care, BSC) (n = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC (n= 222) alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatin vagy karboplatin+gemcitabin, paklitaxel vagy docetaxel 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval („doublet”) kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

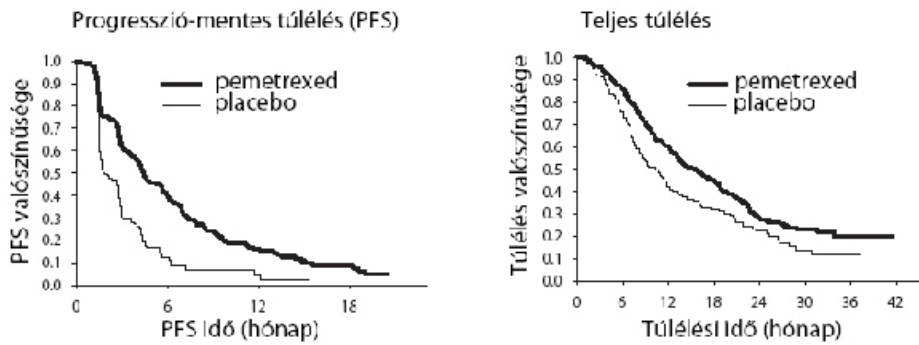
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) pemetrexed kezelési karon, a placebo-karhoz képest (n = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd = 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; $p < 0,00001$). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-sel kapcsolatos értékelésének megállapításait. A teljes populációra nézve (n = 663) a medián teljes túlélés 13,4 hónap volt pemetrexed karon és 10,6 hónap a placebokon, relatív házárd = 0,79 (95% CI: 0,65 - 0,95; $p = 0,01192$).

Más pemetrexed -vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. NSCLC betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) (n=430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed karon és 1,8 hónap a placebo-karon, a relatív házárd = 0,47; 95% CI: 0,37-0,60; $p = 0,00001$. NSCLC betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) (n=481) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt a pemetrexed karon és 10,3 hónap a placebo-karon (relatív házárd = 0,71; 95% CI: 0,56-0,88; $p = 0,002$). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével, az NSCLC betegek medián teljes túlélési ideje 18,6 hónap volt a pemetrexed karon és 13,6 hónap volt a placebo-karon (relatív házárd = 0,71; 95% CI: 0,56-0,88; $p = 0,002$).

Laphámsejtes carcinomában szenvedő betegeknél a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményei nem utalnak a pemetrexed előnyére a placebóval szemben.

A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

JMEN: Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) progresszió-mentes túlélés (ProgressionFree Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása pemetrexed és a placebo kezelés esetén:



PARAMOUNT-vizsgálat

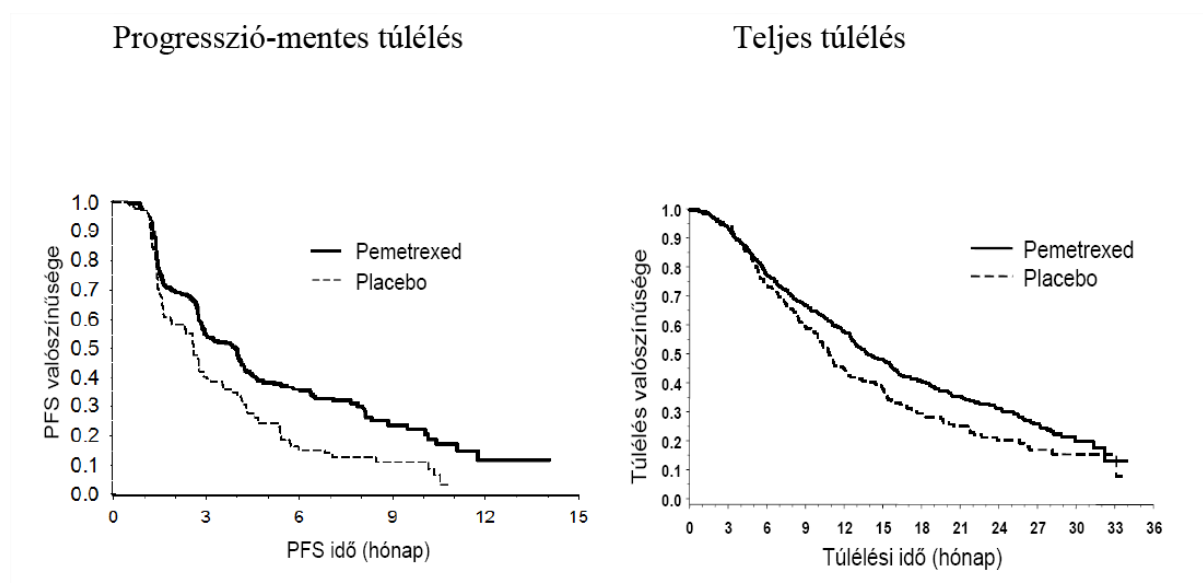
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatását és biztonságosságát a placebo és BSC (n = 180) kezelésével az olyan, lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével), akiknél nem lépett fel progresszió a pemetrexed és ciszplatin kombinációjával végzett első vonalbeli kettős („doublet”) kezelés 4 ciklusát követően. A pemetrexed-ciszplatin indukciós terápiával kezelt 939 betegből 539 beteget randomizáltak pemetrexed- vagy placebo fenntartó kezelésre. A randomizált betegek 44,9%-ánál észleltek teljes/parciális választ és 51,9%-ánál észlelték a stabil betegségnek pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelésre adott reakcióját. A fenntartó kezelésre randomizált betegek ECOG performance-státuszának elvárt értéke 0 vagy 1 volt. A pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelés elkezdésétől a fenntartó terápia elindításáig eltelt medián idő 2,96 hónap volt mind a pemetrexed-, mind a placebo-karon. A randomizált betegek a betegség progressziójáig kaptak fenntartó kezelést. A hatást és biztonságosságot az első vonalbeli 8Indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelésként kapott ciklusok számának medián-értéke 4 volt mind az pemetrexed , mind a placebo esetén. Összesen 169 beteg (47,1%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed fenntartó kezelést, ami összesen legalább 10 pemetrexed-kezelési ciklust jelent.

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és pemetrexed kezelési karon a placebo-karhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; a PFS medián értéke 3,9 hónap illetve 2,6 hónap) (relatív házárd = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknél (a pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián-értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed karon és 5,6 hónap a placebo-karon (relatív házárd = 0,59; 95% CI = 0,47-0,74).

A pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelést (4 ciklus) követően a pemetrexed kezelés statisztikailag előnyösebb volt a placebónál a teljes túlélés tekintetében (medián érték 13,9 hónap versus 11,0 hónap, relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96; p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követsből, míg a placebo-karon 21,7% volt ez az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval kezeltéké 45%, illetve 21% volt. A pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 14,0 hónap volt a placebo-karon (relatív házárd = 0,78; 95% CI = 0,64-0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebo-karon.

PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (Overall Survival, OS) Kaplan-Meier görbéje pemetrexed folyamatos fenntartó terápia illetve placebo-kezelés esetén

NSCLC betegeknél, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével (a randomizációtól mérve)



A pemetrexed fenntartó kezelés biztonságossági profilja mind a JMEN-, mind a PARAMOUNT-vizsgálatban hasonló volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a pemetrexed vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alsóportjánál a jóváhagyott indikációkban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű vesekárosodás nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizelettel választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja. Normál vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance 90 ml/perc) a pemetrexed teljes szisztémás clearance-e 91,8 ml/perc, és a plazma eliminációs felezési ideje 3,5 óra. A clearance betegek közötti variabilitása mérsékelt, 19,3%-os. A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazmakoncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

A pemetrexed farmakokinetikai paramétereit a ciszplatint egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B₁₂-vitamin-pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pemetrexed vemhes egerekben csökkent magzati életképességet, csökkent magzati súlyt, bizonyos csontos struktúrák tökéletlen csontosodását és szápadhasadékot okozott.

A pemetrexed hím egereknél reprodukciós toxicitást okozott, amit a fertilitási arány csökkenése és testis atrófia jellemezett. Egy beagle kutyákon 9 hónapon keresztül intravénás bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrozist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

A pemetrexed nem volt mutagén sem a kínai hörcsög ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs tesztben, sem az Ames tesztben. A pemetrexed clastogen az *in vivo* micronucleus tesztben egereknél.

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)

Sósav (pH beállításra)

Nátrium-hidroxid (pH beállításra)

6.2 Inkompatibilitások

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium tartalmú oldószerrel, például a Ringer laktát és a Ringer oldattal. Ezt a gyógyszert tilos más gyógyszerekkel keverni, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3év

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

A pemetrexed elkészített infúziós oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat 2 °C – 8 °C-on illetve 15 °C – 25 °C-on történő tárolás mellett 24 órán át bizonyítottan megtartják. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni az infúzió elkészítéséhez. Mikrobiológiai szempontból az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2 °C – 8 °C-on, illetve 15 °C – 25 °C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást..

A gyógyszer elkészítése/feloldása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval és lepattintható tetővel ellátott alumínium kupakkal. Az injekciós üveget zsugorodó műanyag bevonat borítja.

Az 50 ml-es injekciós üveg 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában).

Csomagolásonként 1 injekciós üveg).

6.6 A megsemmisítésére vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges pemetrexed injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg valamivel több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.

3. A 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez. Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe a színtelentől a sárgáig vagy a zöldes sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. További hígítás szükséges.
4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat a polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis.
6. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
7. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:

Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző hatású. Az érből véletlenül kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben leírták a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1055/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. december 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CIAMBRA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pemetrexed injekciós üvegenként (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában).

Feloldást követően minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit (E421), sósav (pH beállítás), nátrium-hidroxid (pH beállítás) (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1055/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CIAMBRA 1

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CIAMBRA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CIAMBRA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg pemetrexed injekciós üvegenként (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában).

Feloldást követően minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit (E421),, sósav (pH beállítás), nátrium-hidroxid (pH beállítás) (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1055/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CIAMBRA 500 mg

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CIAMBRA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CIAMBRA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz CIAMBRA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

pemetrexed

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CIAMBRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CIAMBRA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmaznia CIAMBRÁ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CIAMBRÁ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CIAMBRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CIAMBRA daganatok kezelésében használt gyógyszer.

A CIAMBRÁ-t a ciszplatinnal, egy másik daganat ellenes szerrel kombinációban adják (malignus pleurális mesotelioma (a mellhártyát érintő rosszindulatú daganat) kezelésére olyan betegeknek, akik nem részesültek előzetes daganatellenes kemoterápiás kezelésben).

A CIAMBRÁ-t ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

CIAMBRÁ-t írhatnak fel Önnek, ha előrehaladott stádiumú tüdőrákja van, amennyiben reagált a kezelésre, illetve állapota nagymértékben változatlan maradt a kezdeti kemoterápiát követően.

A CIAMBRA alkalmazható olyan előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére is, akiknek a betegsége tovább romlott az egyéb kezdeti kemoterápiát követően.

2. Tudnivalók a CIAMBRA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az CIAMBRÁ-t,

- ha allergiás (túlérzékeny) a pemetrexedre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön szoptat, a CIAMBRA-kezelés alatt abba kell hagynia a szoptatást.
- ha a közelmúltban kapott vagy hamarosan kap sárgaláz elleni oltóanyagot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CIAMBRA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerével.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat CIAMBRÁ-t. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy CIAMBRÁ-t kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az Ön általános állapotától függően, vagy ha a vérképe nem megfelelő. Ha Ön ciszplatint is kap, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében) és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatint alkalmazás előtt és után.

Közölje kezelőorvosával, ha sugárkezelést kapott vagy azt fog kapni, mert a CIAMBRA alkalmazása esetén előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez a CIAMBRÁ-val kedvezőtlen hatásokat válthat ki.

Közölje kezelőorvosával, ha szívbetegsége van vagy volt korábban.

Ha Önnek folyadékgyülem van a tüdeje körül, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a folyadékot eltávolítja a CIAMBRA alkalmazása előtt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a CIAMBRA-nak nincs releváns alkalmazása.

Egyéb gyógyszerek és a CIAMBRA

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére szed, mint amilyenek az ún. nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A CIAMBRA infúzió tervezett időpontja és/vagy az Ön vesefunkciós értékei alapján kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be. Ha bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélküli gyógyszereket is.

Terhesség

Ha Ön terhes, **illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, közölje orvosával.** A CIAMBRA alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt CIAMBRÁ-t kap. Nőknek a CIAMBRA-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával. A szoptatást a CIAMBRA-kezelés alatt félbe kell szakítani.

Termékenység

Férfiaknál nem javasolt a gyermeknemzés a CIAMBRA-kezelés alatt, és az azt követő 6 hónap során, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a CIAMBR -kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónapban gyermeknemzést tervez, kérje kezelőorvosa

vagy gyógyszerésze tanácsát. A kezelés elkezdése előtt érdeklődjön utána a spermatórolás lehetőségének.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CIAMBRA-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy veszélyes gépeket kezel.

A CIAMBRA nátriumot tartalmaz

A CIAMBRA 100 mg **kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.**

A CIAMBRA 500 mg kb. 54 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a CIAMBRÁ-t?

A CIAMBRA adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét testmagassága és testtömege alapján számolják ki. Kezelőorvosa ennek alapján határozza meg a megfelelő adagot az Ön számára. A vérképtől és az Ön általános állapotától függően ezt az adagot lehet módosítani, vagy a kezelést el lehet halasztani. A kórházi gyógyszerész, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvos fogja összekeverni a CIAMBRA port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) steril nátrium klorid oldatos injekcióval.

Ön a CIAMBRÁ-t mindig infúzióban fogja kapni az egyik vénájába. Az infúzió beadása körülbelül 10 percig fog tartani.

Ha a CIAMBRÁ-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

Kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az Önnek szükséges adagot a testmagassága és testtömege alapján. A ciszplatint szintén infúzióban fogja kapni az egyik vénájába, körülbelül 30 perccel a CIAMBRA infúzió befejezését követően. A ciszplatint infúzió beadása körülbelül 2 óráig fog tartani.

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

Kiegészítő gyógyszerek:

Kortikoszteroidok: Kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a CIAMBRA-kezelés előtti napon, a kezelés napján, valamint az azt követő napon kell bevennie. Ez a gyógyszer csökkenti azoknak a bőrreakcióknak a gyakoriságát és súlyosságát, ami a daganatellenes kezelése alatt fordulhat elő.

Vitaminpótlás: Kezelőorvosa szájon át szedhető folsavat (vitamint) vagy folsav-tartalmú multivitamint (350-1000 mikrogramm) fog felírni Önnek, melyet naponta egyszer kell szednie a CIAMBRA -kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első CIAMBRA-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó CIAMBRA adagot követő 21 napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a CIAMBRA adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 CIAMBRA kezelési ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- Láz vagy fertőzés: 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat vagy gyors szívverést érez.
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában.
- Allergiás reakció: bőrkiütése/ égő vagy csípő érzése vagy láza van. Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek.
- Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens-Johnson szindróma vagy ún. toxikus epidermális nekrolízis).
- Fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb a hemoglobinja).
- A fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb a vérlemezkék száma).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A CIAMBRA mellékhatásai közé tartozhatnak az alábbiak is:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

Alacsony fehérvérsejtszám
Alacsony hemoglobinszint (vérszegénység)
Alacsony vérlemezkészám
Hasmenés
Hányás
Fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély a szájüregben
Hányinger
Étvágytalanság
Fáradtság érzet (fáradékonyság)
Bőrkiütés
Hajhullás
Székrekedés
Érzéskiesések
Vese: kóros laboratóriumi eredmények

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Allergiás reakció: bőrkiütés / égő vagy csípő érzés
Fertőzés, beleértve a szepszist is
Láz
Kiszáradás
Veseelégtelenség
Bőrirritáció és viszketés
Mellkasi fájdalom
Izomgyengeség
Kötőhártya-gyulladás (gyulladt szem)
Gyomorpanasz
Hasi fájdalom
Az ízérzés megváltozása
Máj: kóros laboratóriumi eredmények

Könnyezés
Fokozott bőrpigmentáció

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Heveny veseelégtelenség

Szapora szívverés

A nyelőcső belső felszínének a gyulladását tapasztalták CIAMBRA /sugárkezelés alkalmazásakor
Kolitisz (a vastagbél nyálkahártyájának gyulladása, melyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet)

Intersticiális pneumonitisz (a tüdő léghólyagocskák hegesedése)

Ödéma (folyadékgyülem a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz)

A többnyire egyéb daganatellenes szerrel együttesen alkalmazott CIAMBRA-kezelés ideje alatt néhány betegnél szívprohámot, szélütést vagy átmeneti agyi keringési zavart észleltek.

Úgynevezett pánцитопénia - a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék együttesen előforduló alacsony száma

Irradiációs pneumonitisz (a tüdő léghólyagocskák sugárkezelést követő hegesedése) fordulhat elő olyan betegeknél, akik sugárkezelést kaptak a CIAMBRA-kezelés előtt, alatt vagy azután.

A végtagokban fájdalom, alacsony hőmérséklet és elszíneződés kialakulását jelentették.

Vérrögök kialakulása a tüdő ereiben (tüdőembólia)

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A korábban sugárkezelésnek kitett bőrön súlyos napégéshez hasonló bőrkiütés, mely előfordulhat napokkal vagy akár évekkel a besugárzást követően.

Hólyagos bőrbetegségek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és az ún. toxikus epidermális nekrolízist is.

Immunmediált hemolitikus anémia (ellenanyag okozta vörösvértest-szétesés).

Májgyulladás (hepatítisz)

Anafilaxiás sokk (súlyos allergiás/túlérzékenységi reakció)

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Az alsó végtag fájdalommal és bőrpírral járó duzzanata.

Fokozott vizeletürítés

Szomjúságérzet és fokozott vízfogyasztás

Hipernatrémia – a vér magas nátriumszintje

Elsősorban az alsó végtagokon jelentkező bőrgyulladás duzzanattal, fájdalommal és bőrvörösséggel

Bármely tünet és/vagy állapot jelentkezhet Önnél. Amint lehet, közölje orvosával, ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli.

Ha aggódik bármilyen mellékhatás miatt, forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az CIAMBRÁ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, illetve EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A pemetrexed elkészített infúziós oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat 2 °C – 8 °C-on illetve 15 °C – 25 °C-on történő tárolás mellett 24 órán át bizonyítottan megtartják. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni az infúzió elkészítéséhez. Mikrobiológiai szempontból az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2 °C – 8 °C-on, illetve 15 °C – 25 °C-on.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál; a fel nem használt oldatot a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CIAMBRA?

- A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: 100 milligramm pemetrexed (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

CIAMBRA 500 mg: 500 milligramm pemetrexed (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz. Az alkalmazás előtt az egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.

- Egyéb összetevők: mannit (E421), sósav (pH beállításra) és nátrium-hidroxid (pH beállításra). (lásd 2. Pont "A CIAMBRA nátriumot tartalmaz")

Milyen a CIAMBRA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CIAMBRA egy injekciós üvegben lévő por, oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, majd oldatos infúzió készíthető. Fehér illetve csaknem fehér színű liofilizált por.

Minden CIAMBRA csomag egy injekciós üveget tartalmaz, amely gumidugóval, és lepattintható tetővel ellátott alumínium kupakkal van ellátva. Az injekciós üveg 100 mg illetve 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium-hemipentahidrát formájában). Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

Gyártó:

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0
BE Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00
FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Te : +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160
UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.

2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges CIAMBRA injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.

3. CIAMBRA 100 mg:

A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

CIAMBRA 500 mg:

Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe pedig a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.

5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis. A pemetrexed inkompatibilis a kalcium tartalmú oldószerekkel, beleértve a Ringer laktát és Ringer oldatot.

6. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.

7. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során: Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző hatású. Az érből véletlenül kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben leírták a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a pemetrexedre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A pemetrexed alkalmazásának időszakos hatósági felülvizsgálata során nagy gyakorisággal számoltak be olyan esetekről, amelyekben pigmentációs zavarokat figyeltek meg. Az originális gyógyszer adatai között 141 olyan eset szerepel, amelyben pigmentációs zavarok fordultak elő, például hyperpigmentatio (n=48), illetve egyéb pigmentációs zavarok (n=80), amelyek többnyire feketés, illetve fokozott pigmentációban nyilvánultak meg. Továbbá számos esetben pozitív de-challenge-ről (a készítmény alkalmazásának felfüggesztése) és pozitív re-challenge-ről (a készítmény alkalmazásának újraindítása) számoltak be. Egy klinikai vizsgálatból származó adatok mindezt szintén alátámasztják. Ebből kifolyólag elegendő bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezéséhez, hogy ok-okozati összefüggés áll fenn a pemetrexed alkalmazása és a hyperpigmentatio között. Ennek megfelelően az Alkalmazási előírás 4.8 pontja módosul, valamint ebből eredően szükségszerűen változik a Betegtájékoztató is.

Számos esetet jelentettek ismeretlen gyakorisággal, amelyben cellulitistről, pseudocellulitistről, dermatitistről, valamint a bőr és a bőr alatti szövetek gyulladásáról számoltak be. Az originális gyógyszer adatai között 91 eset szerepel, amelyben cellulitist azonosítottak, 42 eset, amelyben dermatitist, 13 eset, amelyben a bőr és a bőr alatti szövetek gyulladását és 3 eset, amelyben pseudocellulitist. Ebből kifolyólag elegendő bizonyíték áll rendelkezésre annak feltételezéséhez, hogy ok-okozati összefüggés áll fenn a pemetrexed alkalmazása és a bőr és a bőr alatti szövetek infekciói, illetve nem fertőzőes eredetű betegségei között, beleértve a bőr és a bőr alatti szövetek akut bakteriális gyulladását, cellulitist, pseudocellulitist és dermatitist. Ennek megfelelően az Alkalmazási előírás 4.8 pontja módosul, valamint ebből eredően szükségszerűen változik a Betegtájékoztató is.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A pemetrexedre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a pemetrexed hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.