

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy milliliter koncentrátum.

100 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

500 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

850 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 34 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

1000 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

*Ismert hatású segédanyag:*

Az oldat 8,4 mg (0,4 mmol) nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó, színtelen, illetve halványsárga oldat.

Az oldat pH-ja 7,0 és 8,5 közötti.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Malignus pleuralis mesothelioma

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

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

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

#### *Pemetrexed Accord ciszplatinnal kombinációban*

A Pemetrexed Accord javasolt adagja 500 mg/testfelszín  $m^2$ , intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/testfelszín  $m^2$ , 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).

#### *Pemetrexed Accord monoterápiában*

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a Pemetrexed Accord javasolt adagja 500 mg/testfelszín  $m^2$  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 betegeknak naponta kell szedni szájon át folsavat vagy folsav-tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknak bevenni 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 betegeknak intramuscularisan B<sub>12</sub>-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B<sub>12</sub>-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)

$\geq 1500$  sejt/ $mm^3$  és a thrombocytaszám  $\geq 100\,000$  sejt/ $mm^3$ .

A kreatinin-clearance-nek  $\geq 45$  ml/perc-nek kell lennie.

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normálérték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), a szérum-glutamát-oxálacetát-transzamináznak (SGOT vagy ASAT) és a szérum-glutamát-piruvát-transzamináznak (SGPT vagy ALAT) a normálérték felső határának  $\leq 3$ -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, SGOT- és SGPT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatáttét.

#### *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 rendeződésére. A laboratóriumi értékek helyreállása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételt

kezeleni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Accordra is.

<b>1. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások</b>	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) <500/mm <sup>3</sup> és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥50 000 /mm <sup>3</sup>	A korábbi (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000 /mm <sup>3</sup> a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm <sup>3</sup> vérzéssel <sup>a</sup> , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi adag (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) 50%-a

<sup>a</sup> 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 Pemetrexed Accord 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.

<b>2. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások<sup>a, b</sup></b>		
	<b>A Pemetrexed Accord dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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. 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

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

<sup>b</sup> A neurotoxicitást kivéve

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

<b>3. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás</b>		
<b>CTC<sup>a</sup>fokozat</b>	<b>A Pemetrexed Accord dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 100%-a
2	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 50%-a

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

A Pemetrexed Accord-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.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek:*

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

#### *Gyermekek és serdülők*

A Pemetrexed Accordnak gyermekek és serdülők esetén malignus pleurális 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 döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek  $\geq 45$  ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás módosítására, mint ami minden beteg esetén javasolt. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegeknél, 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 SGOT, az 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 aminoszén-szint magasabb a normálérték felső határának 3,0-szeresénél (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szeresénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

#### Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Accordot intravénásan kell alkalmazni. 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Accord felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A Pemetrexed Accord alkalmazás előtti 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 nyilvánul 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  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup> 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 B<sub>12</sub>-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B<sub>12</sub>-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezeltek előzetesen kortikoszteroiddal. Az előzetes 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, ezért a pemetrexed alkalmazása a <45 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (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 diabéteszt. A pemetrexed forgalomba hozatala után önmagában vagy más kemoterápiás szerrel együtt végzett alkalmazás esetén nephrogen diabétes 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 diabétes 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, melybe 31 olyan szolid tumoros beteget vontak be, akiknél állandó volt a harmadik térben a folyadék jelenléte, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációjában vagy clearance-ében azokhoz a betegekhöz képest, 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 toxicitásának 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).

Tumoros betegeknél gyakori az immunszupprimált állapot, ezért élő, attenuált vaccináknak egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 3 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 spermatárolás lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig (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 évekkal korábban sugárkezelést kaptak.

#### Segédanyagok

A készítmény 304 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 15,2%-ának felnőtteknél.

A készítmény maximális napi adagja a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 45%-ának felel meg felnőtteknél.

A Pemetrexed Accord magas nátriumtartalmú készítménynek minősül. Ezt alacsony nátriumtartalmú étrendet követő betegek esetén különösen figyelembe kell venni.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. A nefrotoxikus gyógyszerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezt a 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 gyógyszereknek pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance  $\geq$  80 ml/perc) a nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén >1600 mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ( $\geq$  1,3 g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját, és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (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 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 myelosuppressziót és a gastrointesztinalis 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 egyéenként 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, a nemzetközi normalizált arányt (International Normalised Ratio, INR) gyakrabban kell ellenőrizni.

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

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

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A pemetrexednek genetikai károsodást okozó hatásai lehetnek. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig.

Szexuálisan érett férfiaknak javasolt, hogy a kezelés alatt és azt követően 3 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszereket és tartózkodjanak a gyermeknemzéstől.

### 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 állatkísérletekben reprodukció toxicitást észleltek (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 az anyatejjel táplált gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Pemetrexed Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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



aminotranszferáz értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat felsorolja a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatok (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN és PARAMOUNT) során a monoterápiás kezelésként vagy a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexeddel összefüggésben levő, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakból származó mellékhatásokat, függetlenül az ok-okozati összefüggéstől.

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriáinként vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (PEMETREXED ACCORD vs. docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD és ciszplatín versus GEMZAR és ciszplatín), JMCH (PEMETREXED ACCORD plusz ciszplatín versus ciszplatín), JMEN és PARAMOUNT (pemetrexed plusz a legjobb szupportív kezelés versus placebo plusz a legjobb szupportív kezelés), valamint a forgalomba hozatalt követő időszakból.

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	infekció <sup>a</sup> pharyngitis	sepsis <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése	láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidráció				

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut cerebrovascularis esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének betegsége				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus coronaria betegség supraventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia <sup>c</sup>			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció intersticiális pneumonitis <sup>bd</sup>			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis <sup>e</sup>			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése		hepatitis		

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés bőrhámlás	hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria		erythema	Stevens–Johnson-szindróma <sup>b</sup> toxicus epidermalis necrolysis <sup>b</sup> pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythematosus oedema <sup>f</sup> pseudocellulitis dermatitis ekzema prurigo	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	kreatinin-clearance csökkenése szérum-kreatininszint emelkedése <sup>e</sup>	vese-elégtelenség glomerularis filtrációs ráta csökkenése				nephrogen diabetes insipidus renalis tubularis necrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

<sup>a</sup> neutropeniával és anémiával

<sup>b</sup> néhány esetben halálos kimenetelű

<sup>c</sup> időnként a végtagok necrosisához vezet

<sup>d</sup> légzési elégtelenséggel

<sup>e</sup> kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható

<sup>f</sup> elsősorban az alsó végtagok esetén

### 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 jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-szuppresszió. Ezeket kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén a betegnél monitorozni kell a vérképet, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed-túladagolás kezelése esetén meg kell fontolni kalcium-folinát/folsav alkalmazását.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

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

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként gátolja a timidilát szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav-hordozó és a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszereivel jut be a sejtbe. 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-t. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamált metabolitok intracellularis felezési ideje hosszabb, ami hosszabb hatástartamot eredményez a malignus sejtekben.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pemetrexed vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont).

### Klinikai hatásosság

#### *Mesothelioma*

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

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték. Alcsoport-elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

**5. táblázat: A pemetrexed plusz 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 mediánja (hónap) (95%-os 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 <sup>a</sup>	0,020		0,051	
A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (95%-os 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 <sup>a</sup>	0,001		0,008	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (95%-os 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 <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Összesített válaszarány <sup>b</sup> (95%-os 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 <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Rövidítés: CI = konfidenciaintervallum

<sup>a</sup> p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

<sup>b</sup> 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 malignus pleuralis mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m<sup>2</sup> dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

#### *Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), második vonalbeli kezelés*

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 a pemetrexeddel kezelt betegeknél 8,3 hónap (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezelt betegeknél (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta az pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény apemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házard = 0,78; 95%-os 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 házard = 1,56; 95%-os CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexedbiztonságossági 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 korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n = 540) betegeknek.

**6. táblázat: A pemetrexed hatásossága a docetaxellel szemben NSCLC-ben szenvedő ITT populációban**

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

Rövidítés: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív hazárd; ITT = vizsgálatba bevont; n = a teljes populáció mérete.

#### *NSCLC, első vonalbeli kezelés*

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

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául a vizsgálatba bevont 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 a vizsgálatba bevont populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a 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 hazárd 1,04; 95%-os CI 0,94–1,15), a teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3–33,9) a pemetrexed-ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0–31,4) a gemcitabin-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen).

A nem kissejtes tüdőcarcinoma szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

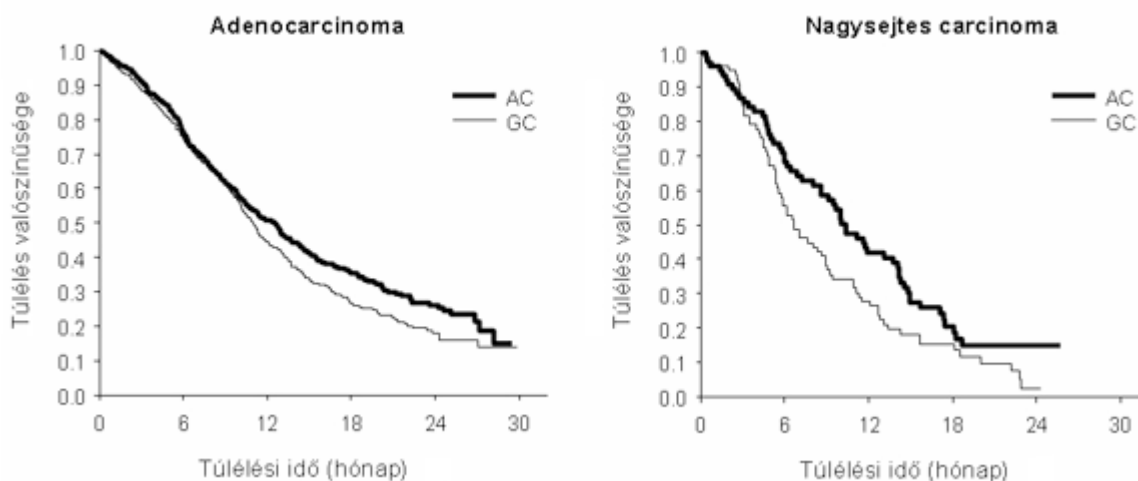
**7. táblázat: A pemetrexed-ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem kis Sejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.**

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)				Korrigált relatív hazard (HR) (95%-os 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	0,94a (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 = konfidenciaintervallum; ITT = vizsgálatba bevont; n = a populáció elemszáma.

- a Statistkailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (non-inferiority) 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 és 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 betegeknek 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.

#### JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és 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 plusz 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 a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed-kezelést, és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be  $\geq 10$  ciklus pemetrexed-kezelést.

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját, és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon a placebokarhoz képest (n = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd = 0,60, 95%-os 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 a pemetrexed-karon és 10,6 hónap a placebokaron, relatív házárd = 0,79 (95%-os CI: 0,65 - 0,95; p = 0,01192).

Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő 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 placebokaron, relatív házárd = 0,47, 95%-os CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő 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 placebokaron (relatív házárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével a nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek medián teljes túlélése 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebokaron (relatív házárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

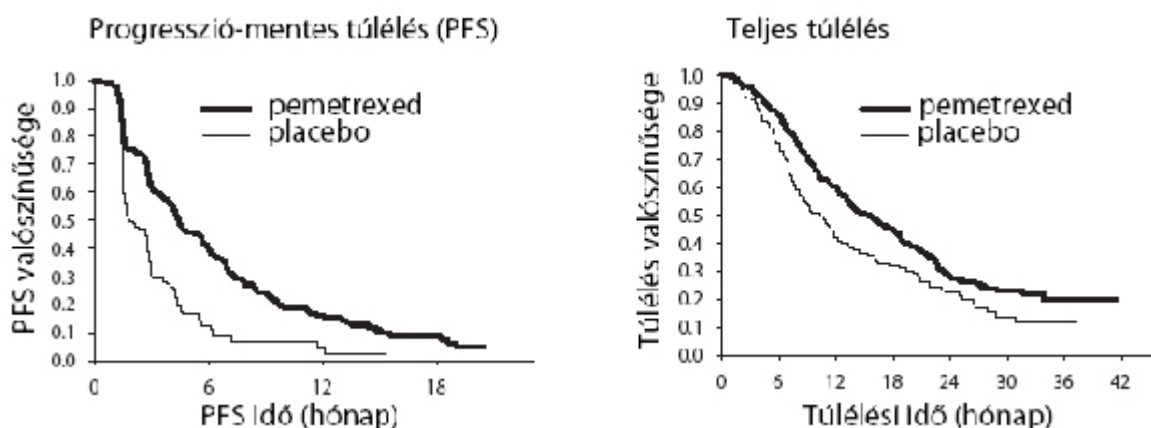
Laphámsejtes carcinomában szenvedő betegeknél a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményei nem utalnak a pemetrexed előnyére a placebóval szemben.

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) progressziómentes túlélés (Progression-Free**



## Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén



### PARAMOUNT-vizsgálat

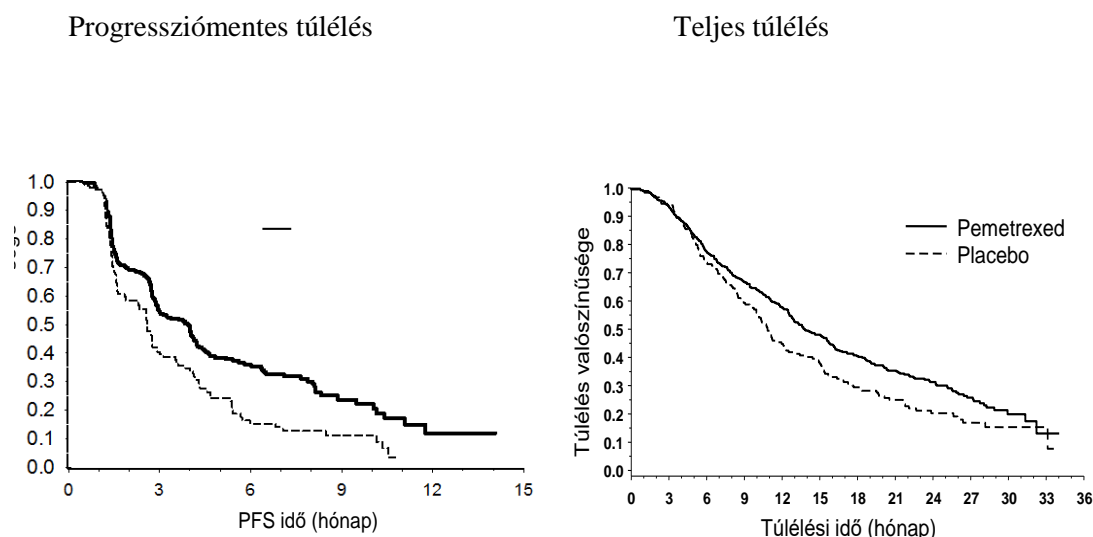
Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC (n = 180) kezelésével az olyan, lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem-kissejtes tüdőcarcinomában 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 a 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 placebokaron. A randomizált betegek a betegség progressziójáig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelésként kapott ciklusok számának medián értéke 4 volt mind a pemetrexed, mind a placebo esetén. Összesen 169 beteg (47,1%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed fenntartó kezelést, ami összesen legalább 10 pemetrexed kezelési ciklust jelent.

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és a pemetrexed kezelési karon a placebokarhoz 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%-os CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgálat PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknél (a pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgálat által megállapított PFS medián értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebokaron (relatív házárd = 0,59 95%-os 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%-os 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 követésből, míg a placebokaron 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 korrigált 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 placebokaron (relatív házard = 0,78, 95%-os 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 placebokaron.

**PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (Overall Survival, OS) Kaplan-Meier görbéje a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia, illetve placebokezelés esetén nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő 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.

## 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/m<sup>2</sup>-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m<sup>2</sup>. Az *in vitro* 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 ciszplatin egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B<sub>12</sub>-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 szájpadszövetet 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/nekrózist) 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 ovariumsejteken 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**

citromsav (E330)  
L-metionin  
monotioglicerín  
nátrium-hidroxid (E524) (pH-beállításra)  
tömény sósav (E507) (pH-beállításra)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, például a Ringer laktát és Ringer oldattal. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg  
30 hónap.

#### Hígított oldat

A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – 20 °C – 25 °C-on való tárolás mellett – 72 órán át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 általában nem lehet több 24 óránál 2 °C– 8 °C-on, kivéve ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

4 ml koncentrátum brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú átlátszó, öntött üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható királykék kupakkal.

20 ml koncentrátum brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú átlátszó, öntött üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható halványlila kupakkal.

34 ml koncentrátum brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú átlátszó, öntött üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható narancssárga kupakkal.

40 ml koncentrátum brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú átlátszó, öntött üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható vörös kupakkal.

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 hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Accord injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A megfelelő mennyiségű pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis.
5. 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.
6. 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 kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Pemetrexed Accord 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üvegnyi por 100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

*Ismert hatású segédanyag:*

Megközelítőleg 11 mg nátrium injekciós üvegenként.

Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üvegnyi por 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

*Ismert hatású segédanyag:*

Megközelítőleg 54 mg nátrium injekciós üvegenként.

Pemetrexed Accord 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üvegnyi por 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

*Ismert hatású segédanyag:*

Megközelítőleg 108 mg nátrium injekciós üvegenként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord monoterápiában, fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott (a szövettanilag

döntően laphámsejtes carcinómában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platinaalapú kemoterápiát követően (lásd 5.1 pont).

A Pemetrexed Accord monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

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

#### *Pemetrexed Accord ciszplatinnal kombinációban*

A Pemetrexed Accord javasolt adagja 500 mg/testfelszín  $m^2$ , intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatinnal javasolt adagja 75 mg/testfelszín  $m^2$ , 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).

#### *Pemetrexed Accord monoterápiában*

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a Pemetrexed Accord javasolt adagja 500 mg/testfelszín  $m^2$  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 intramuscularisan B<sub>12</sub>-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B<sub>12</sub>-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)  $\geq 1500$  sejt/ $mm^3$  és a thrombocytaszám  $\geq 100\ 000$  sejt/ $mm^3$ .

A kreatinin-clearance-nek  $\geq 45$  ml/perc-nek kell lennie.

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normálérték 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  $\leq 3$ -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 rendeződésére. A laboratóriumi értékek helyreállása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételt kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Accordra is.

<b>1. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások</b>	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) <500/mm <sup>3</sup> és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥50 000 /mm <sup>3</sup>	A korábbi (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000 /mm <sup>3</sup> a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm <sup>3</sup> vérzéssel <sup>a</sup> , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi adag (mind a Pemetrexed Accord, mind a ciszplatin) 50%-a

<sup>a</sup> 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 Pemetrexed Accord 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.

<b>2. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások <sup>a, b</sup></b>		
	<b>A Pemetrexed Accord dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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. 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

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

<sup>b</sup> A neurotoxicitást kivéve

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

<b>3. táblázat - A Pemetrexed Accordra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás</b>		
<b>CTC<sup>a</sup>fokozat</b>	<b>A Pemetrexed Accord dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 100%-a
2	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 50%-a

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



A Pemetrexed Accord-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.

#### Speciális populációk

##### *Idősek:*

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

##### *Gyermekek és serdülők*

A Pemetrexed Accordnak 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 döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek  $\geq 45$  ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás módosítására, mint ami minden beteg esetén javasolt. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegeknél, 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 aminoszteroidok értéke magasabb a normálérték felső határának 3,0-szeresénél (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szeresénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

#### Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Accordot intravénásan kell alkalmazni. A Pemetrexed Accordot 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Accord felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A Pemetrexed Accord 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 nyilvánul 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

$\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup> 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 B<sub>12</sub>-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B<sub>12</sub>-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezelték előzetesen kortikoszteroiddal. Az előzetes 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, ezért a pemetrexed alkalmazása a  $<45$  ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (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 rizikófaktoraik, beleértve a dehidrációt vagy az előzetesen fennálló magas vérnyomást vagy diabéteszt. 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, melybe 31 olyan szolid tumoros beteget vontak be, akiknél állandó volt a harmadik térben a folyadék jelenléte, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációjában vagy clearance-ében azokhoz a betegekhöz képest, 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 toxicitásának 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).

Tumoros betegeknél gyakori az immunszupprimált állapot, ezért élő, attenuált vaccináknak egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 3 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 spermatárolás lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig (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 évekkel korábban sugárkezelést kaptak.

### Segédanyagok

*Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz injekciós üvegenként, tehát gyakorlatilag nátriummentes.

*Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*

A készítmény injekciós üvegenként 54 mg nátriumot tartalmaz, amely megfelel a WHO által javasolt napi 2 g nátriumbevitel 2,7%-ának.

*Pemetrexed Accord 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz*

A készítmény injekciós üvegenként 108 mg nátriumot tartalmaz, amely megfelel a WHO által javasolt napi 2 g nátriumbevitel 5,4%-ának.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. A nefrotoxikus szerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezt a 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  $\geq$  80 ml/perc) a nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén  $>1600$  mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ( $\geq$  1,3 g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját, és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (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 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 betegeknek szorosan monitorozni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressziót 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 vakcina: fatális generalizált vakcinációs betegség kockázata (lásd 4.3 pont).

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

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A pemetrexednek genetikai károsodást okozó hatásai lehetnek. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig.

Szexuálisan érett férfiaknak javasolt, hogy a kezelés alatt és azt követően 3 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszereket és tartózkodjanak a gyermeknemzéstől.

### 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 állatkísérletekben reproduktív toxicitást észleltek (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 az anyatejjel tápláltgyermekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

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

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Pemetrexed Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat felsorolja a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatok (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN és PARAMOUNT) során a monoterápiás kezelésként vagy a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexeddel összefüggésben levő, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakból származó mellékhatásokat, függetlenül az ok-okozati összefüggéstől.

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriánként vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra:

**4. táblázat: Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (PEMETREXED ACCORD vs. docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD és ciszplatin versus GEMZAR és ciszplatin), JMCH (PEMETREXED ACCORD plusz ciszplatin versus ciszplatin), JMEN és PARAMOUNT (pemetrexed plusz a legjobb szupportív kezelés versus placebo plusz a legjobb szupportív kezelés), valamint a forgalomba hozatalt követő időszakból.**

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	infekció <sup>a</sup> pharyngitis	sepsis <sup>b</sup>			dermo-hypodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése	láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidráció				

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavar perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acute cerebrovascularis esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének betegsége				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus coronaria betegség supraventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia <sup>c</sup>			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció intersticiális pneumonitis <sup>bd</sup>			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis <sup>e</sup>			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése		hepatitis		

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés bőrhámlás	hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria		erythema	Stevens–Johnson-szindróma <sup>b</sup> toxicus epidermalis necrolysis <sup>b</sup> pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythematosus oedema <sup>f</sup> pseudocellulitis dermatitis ekzema prurigo	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	kreatinin-clearance csökkenése szérum-kreatininszint emelkedése <sup>e</sup>	vese-elégtelenség glomerularis filtrációs ráta csökkenése				nephrogen diabetes insipidus renalis tubularis necrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

<sup>a</sup> neutropeniával és anémiával

<sup>b</sup> néhány esetben halálos kimenetelű

<sup>c</sup> időnként a végtagok necrosisához vezet

<sup>d</sup> légzési elégtelenséggel

<sup>e</sup> kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható

<sup>f</sup> elsősorban az alsó végtagok esetén

### 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 Túlادagolás**

A túlادagolás jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túlادagolás várható szövödményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-szuppresszió. Ezeket kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túlادagolás gyanúja esetén a betegnél monitorozni kell a vérképet, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed-túlادagolás kezelése esetén meg kell fontolni kalcium-folinát/folsav alkalmazását.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

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

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként gátolja a timidilát szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav-hordozó és a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszereivel jut be a sejtbe. 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-t. 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.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pemetrexed vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont).

### Klinikai hatásosság

#### *Mesothelioma*

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

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték. Alcsoport-elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:



**5. táblázat: A pemetrexed plusz 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 mediánja (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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	0,001		0,001	
Összesített válaszarány <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

<sup>a</sup> p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

<sup>b</sup> 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 malignus pleuralis mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegek vonatkozásán. Az 500 mg/m<sup>2</sup> dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

#### *Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), második vonalbeli kezelés*

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 a pemetrexeddelkezelteknél 8,3 hónap (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezelteknél (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta az pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény apemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házard = 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 házard = 1,56; 95% CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexedbiztonságossági 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 korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n = 540) betegeknek.

**6. táblázat: A pemetrexed hatásossága a docetaxellel szemben NSCLC-ben szenvedő ITT populációban**

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

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

#### *NSCLC, első vonalbeli kezelés*

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

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául a vizsgálatba bevont 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 a vizsgálatba bevont populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a 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 hazárd 1,04; 95% CI 0,94–1,15), a teljes válaszarány 30,6% (95% CI 27,3–33,9) a pemetrexed-ciszplatin vs. 28,2% (95% CI 25,0–31,4) a gemcitabin-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen).

A nem kissejtes tüdőcarcinoma szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

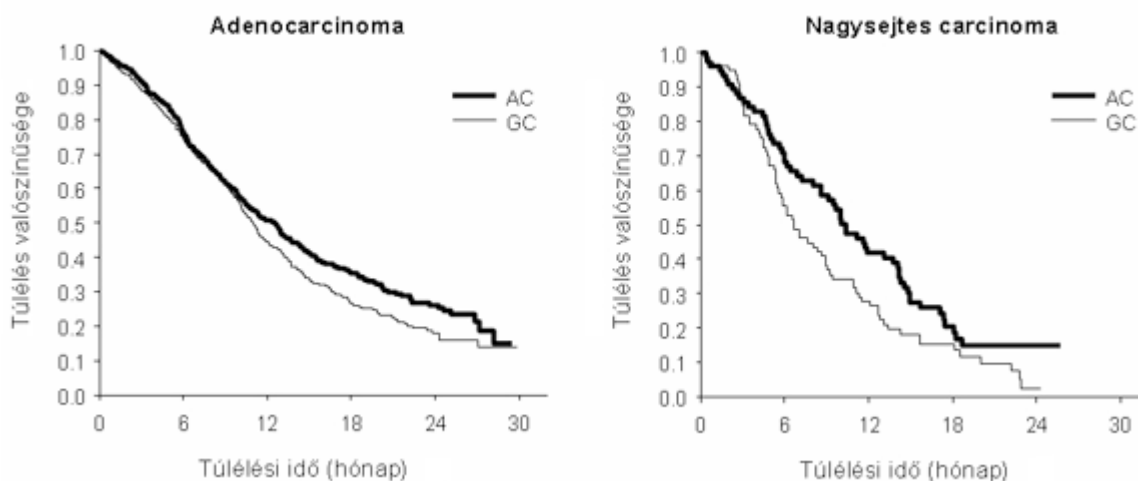
**7.táblázat: A pemetrexed-ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.**

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os 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	0,94a (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.

- a Statistkailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (non-inferiority) 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 és 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 betegeknek 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 szükség.

#### NSCLC, fenntartó kezelés

##### JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és 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 tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatin vagy karboplatin plusz 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 a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed-kezelést, és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be  $\geq 10$  ciklus pemetrexed-kezelést.

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját, és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a 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 a pemetrexed-karon és 10,6 hónap a placebo-karon, relatív házárd = 0,79 (95% CI: 0,65 - 0,95; p = 0,01192).

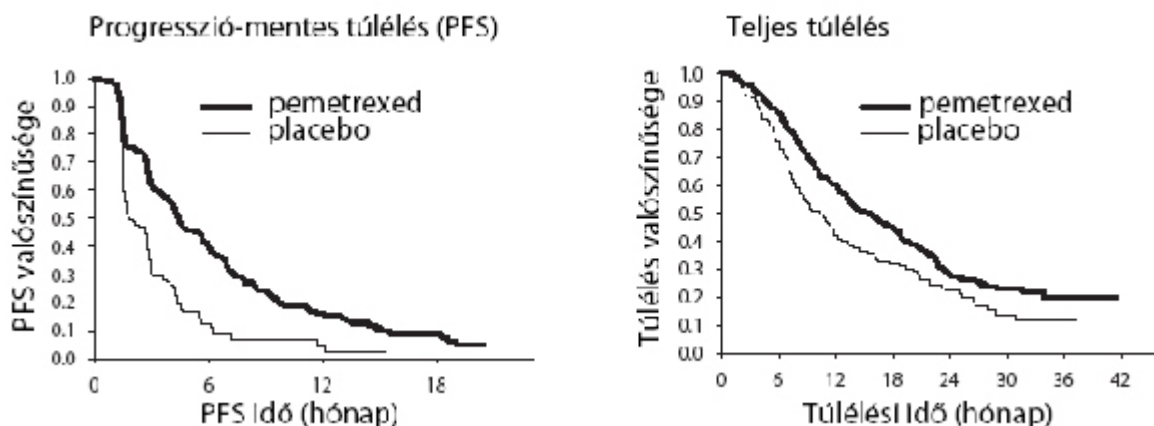
Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n = 430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebo-karon, relatív házárd = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában 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 carcinómában szenvedők kivételével a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek medián teljes túlélése 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 carcinómában szenvedő betegeknek 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 tüdőcarcinómában szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) progressziómentes túlélés (Progression-Free**

## Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén



### PARAMOUNT-vizsgálat

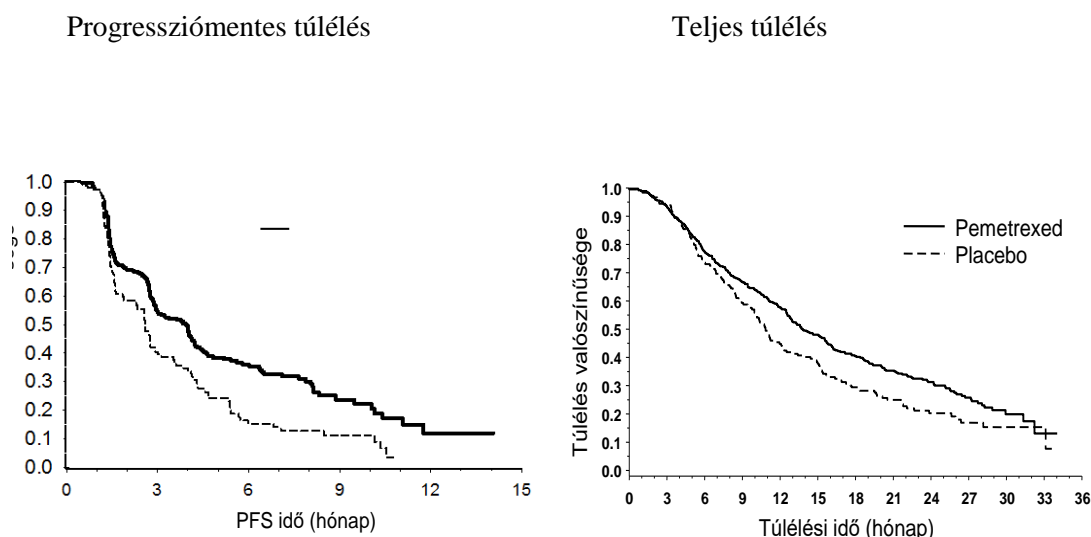
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC (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 a 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 (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelésként kapott ciklusok számának medián értéke 4 volt mind a pemetrexed, mind a placebo esetén. Összesen 169 beteg (47,1%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed fenntartó kezelést, ami összesen legalább 10 pemetrexed kezelési ciklust jelent.

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és a 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 követésből, 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 korrigált 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 hazard = 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 a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia, illetve placebo-kezelés esetén nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő 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.

## 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/m<sup>2</sup>-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m<sup>2</sup>. Az *in vitro* 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 B<sub>12</sub>-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 szájpadszövetet 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/nekrózist) 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 ovariumsejteken 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 (E421)

Sósav (E507) (pH-beállításra)

Nátrium-hidroxid (E524) (pH-beállításra)

### **6.2 Inkompatibilitások**

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, például a Ringer laktát és Ringer oldattal. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – 25°C-on való tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 általában nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on, kivéve ha a feloldás és hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg pemetrexed szürke brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható halványlila kupakkal.

Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

500 mg pemetrexed szürke brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható királykék kupakkal.

Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

Pemetrexed Accord 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1000 mg pemetrexed szürke brómbutil gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, lepattintható királykék kupakkal.

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.
3. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Accord injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
4. 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.

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.

Az 1000 mg-os injekciós üveget 40 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 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 hatása. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,



Spanyolország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/001

EU/1/15/1071/002

EU/1/15/1071/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. október 09

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Wessling Hungary Kft.\*  
Fóti út 56  
Budapest  
1047  
Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Lengyelország

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanyolország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

\* Ez a gyártási tételek felszabadításáért felelős hely kizárólag a következőkre vonatkozik: Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

## **B FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (MAH) 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 DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
pemetrexed

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 25 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidráttal tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav, L-metionin, monotioglicerin, nátrium-hidroxid, tömény sósav, injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).  
1 injekciós üveg

100 mg/4 ml  
500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

Pemetrexed Accord 25 mg/ml steril koncentrátum

pemetrexed

Hígítást követően iv. 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/4 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

Pemetrexed Accord 25 mg/ml steril koncentrátum  
pemetrexed

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum 25 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidráatot tartalmaz milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: citromsav, L-metionin, monotioglicerin, nátrium-hidroxid, tömény sósav, injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

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

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**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy injekciós üveg 100 mg pemetrexedet tartalmaz(pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

Feloldást követően (lásd a betegtájékoztatót) minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed  
Iv. 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 KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy injekciós üveg 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

Feloldást követően (lásd a betegtájékoztatót) minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

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

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

CITOTOXIKUS.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**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**

Accord

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy injekciós üveg 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

Feloldást követően (lásd a betegtájékoztatót) minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

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

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

CITOTOXIKUS.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**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**

Accord

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1071/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Pemetrexed Accord 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

pemetrexed

**Mielőtt elkezdi 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, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Pemetrexed Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Accordot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed Accordot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Pemetrexed Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Pemetrexed Accord a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

A Pemetrexed Accord a malignus pleurális mezotelióma (rosszindulatú daganat, ami a mellhártyát érinti) kezelésére szolgál, amelyet a ciszplatinnal, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adnak olyan betegeknek, akik nem részesültek előzetes daganatellenes kezelésben.

A Pemetrexed Accordot ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

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

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

#### **2. Tudnivalók a Pemetrexed Accord alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Pemetrexed Accordot**

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

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**



A Pemetrexed Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a kórházi gyógyszerésszel vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Accordot. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Accordot 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 ciszplatin alkalmazás előtt és után.

Közölje kezelőorvosával, ha sugárkezelést kapott vagy azt fog kapni, mert a Pemetrexed Accord alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Accordra.

Közölje kezelőorvosával, ha szívbetegsége van, vagy volt korábban.

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

### **Gyermekek és serdülők**

A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása nem ajánlott, mivel a gyógyszerrel nincs tapasztalat 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Pemetrexed Accord**

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (pl. mint amilyenek az ún. nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Accord 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.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Pemetrexed Accord alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Accordot kap. A nőknek a Pemetrexed Accord-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### **Szoptatás**

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást a Pemetrexed Accord-kezelés alatt meg kell szakítani.

### **Termékenység**

Férfiaknak ajánlatos a Pemetrexed Accord-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Accord-kezelés alatt és azt követően 3 hónapig. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 3 hónapban szeretne gyermeket nemzeni, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A Pemetrexed Accord hatással

lehet a nemzőképességére. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától spermiumainak eltároltatásával kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

### **A Pemetrexed Accord nátriumot tartalmaz**

A gyógyszer ajánlott maximális napi adagja 304 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 15,2%-ának felnőttéknél.

Beszéljen gyógyszerészével vagy kezelőorvosával, ha hosszabb ideig napi rendszerességgel szüksége van a Pemetrexed Accord-ra, különösen akkor, ha alacsony sótartalmú étrend követését javasolták Önnek.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Accordot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Pemetrexed Accord ajánlott 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.

Ön a Pemetrexed Accordot mindig infúzióban fogja kapni az egyik vénájába. Az infúzió beadása körülbelül 10 percig fog tartani.

Ha a Pemetrexed Accordot 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 Pemetrexed Accord infúzió befejezését követően. A ciszlatin 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 Pemetrexed Accord-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 Pemetrexed Accord-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Accord-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Accord adagot követő 21 napig kell folytatnia. B<sub>12</sub>-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Accord adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Accord kezelési ciklusnak felel meg). A B<sub>12</sub>-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 (gyakori, illetve nem gyakori): 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- Allergiás reakció: bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori) vagy láza van (gyakori). Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens–Johnson-szindróma vagy úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis).
- Fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a hemoglobinja, ami nagyon gyakori).
- A fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrög utalhat).

A Pemetrexed Accord alkalmazásakor észlelt további mellékhatások közé tartozhatnak az alábbiak:

*Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):*

fertőzés

torokgyulladás (faringitisz)

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)

alacsony fehérvérsejtszám

alacsony hemoglobinszint

szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély

étvágytalanság

hányás

hasmenés

hányinger

bőrkiütés

bőrhámlás

a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények

fáradtság

*Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

szepszis

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal

alacsony vérlemezkészám

allergiás reakció

kiszáradás

az ízézés megváltozása

a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet

az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat

szédülés

a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása

szemszárazság

könnyezés

a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (a szivárványhártya [írisz] és a pupilla előtti átlátszó réteg) szárazsága

a szemhéjak duzzanata  
szárazsággal, könnyezéssel, irritációval és/vagy fájdalommal járó szembetegség  
szívelégtelenség (olyan állapot, amely befolyásolja a szívizom pumpáló erejét)  
szabálytalan szívritmus  
emésztési zavar  
székrekedés  
hasi fájdalom  
a májban képződött vegyületek szintjének megemelkedése  
fokozott bőrpigmentáció  
bőrviszketés  
testszerte jelentkező, céltáblára emlékeztető bőrkiütés  
hajhullás  
csalánkiütés  
a veseműködés leállása  
a veseműködés csökkenése  
láz  
fájdalom  
folyadékszorulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz  
mellkasi fájdalom  
az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

*Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése  
agyi érkatasztrófa (sztrók)  
agyi érelzáródás, az agyi érkatasztrófa (sztrók) egy típusa  
koponyaűri vérzés  
angina (mellkasi fájdalom, amelyet a szív csökkent véráramlása okoz)  
szívroham  
koszorúér-szűkület vagy -elzáródás  
gyors szívverés  
vérellátási zavar a végtagokban  
a tüdőartériában jelentkező érelzáródás  
a tüdő-nyálkahártya gyulladása és hegesedése légzési problémákkal  
végbélvérzés  
gyomor-bélrendszeri vérzés  
bélrepedés  
a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása  
a vastagbél-nyálkahártya gyulladása, amelyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet (kizárólag ciszplatinnal való együttes alkalmazás esetén)  
sugárterápia által okozott nyelőcső nyálkahártya-gyulladás, -ödéma, -vörösség és -kimaródás  
sugárterápia által okozott tüdőgyulladás

*Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

a vörösvértestek szétesése  
anafilaxiás sokk (súlyos allergiás reakció)  
májgyulladás  
bőrpír  
bőrkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordul elő

*Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

bőr- és a légyszövetfertőzések  
Stevens–Johnson-szindróma (a súlyos bőr- és nyálkahártya-reakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)  
toxikus epidermális nekrolízis (a súlyos bőrreakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)  
autoimmun betegség, amely bőrkiütéshez és hólyagosodáshoz vezet a lábakon, karokon és a hason  
bőrgyulladás, amelyet folyadékkal feltöltött hólyagok jelenléte jellemez  
a bőr sérülékenysége, hólyagosodása, felmaródása, valamint a bőr hegesedése

bőrpír, fájdalom és duzzanat elsősorban az alsó végtagokon  
a bőr és a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pszeudocellulitis)  
bőrgyulladás (dermatitisz)  
bőrgyulladás, bőrvizketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása  
erősen viszkető foltok

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*  
cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt  
a vesetubulusokat képező hámsejtek elhalásával járó vesebetegség

Ezek közül néhány tünet és/vagy állapot jelentkezhethet Önnél. Amint lehet, közölje kezelőorvosával, ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli.

Ha aggódik bármilyen mellékhatás miatt, beszélje meg kezelőorvosával.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. 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 a Pemetrexed Accordot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Infúziós oldat: A készítményt azonnal fel kell használni. Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – szobahőmérsékleten történő tárolás mellett – 72 órán át bizonyítottan megtartották.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bomlás látható jeleit észleli.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Pemetrexed Accord?**

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed. A koncentrátum 25 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz milliliterenként.

100 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg .

500 mg pemetrexednek megfelelő mennyiségű pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

850 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátrium hemipentahidrátot tartalmaz egy 34 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

1000 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátrium hemipentahidráatot tartalmaz egy 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

Egyéb összetevők: citromsav, L-metionin, :monotioglicerin, nátrium-hidroxid, tömény sósav és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, „A Pemetrexed Accord nátriumot tartalmaz”).

### **Milyen a Pemetrexed Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Pemetrexed Accord egy injekciós üvegben lévő koncentrátum oldatos infúzióhoz. Átlátszó, színtelen, illetve halványsárga oldat.

Minden Pemetrexed Accord csomag egy Pemetrexed Accord injekciós üveget tartalmaz, amelyben 4 ml, 20 ml, 34 ml vagy 40 ml koncentrátum van.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

### **Gyártó:**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

### **LABORATORI FUNDACIÓ DAU**

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanyolország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

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

<-----

### **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

#### **A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.**

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Accord injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis. A pemetrexed inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, beleértve a Ringer laktát és Ringer oldatot.
5. 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.
6. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **Tárolás**

A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – 20 °C – 25 °C-on való történő tárolás mellett – 72 órán át bizonyítottan megtartották.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 általában nem lehet több 24 óránál 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

#### **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 kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Pemetrexed Accord 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**  
**Pemetrexed Accord 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**  
**Pemetrexed Accord 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**  
pemetrexed

**Mielőtt elkezdi 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, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Pemetrexed Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Accordot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed Accordot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Pemetrexed Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Pemetrexed Accord a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

A Pemetrexed Accord a malignus pleurális mezotelióma (rosszindulatú daganat, ami a mellhártyát érinti) kezelésére szolgál, amelyet a ciszplatinnal, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adnak olyan betegeknek, akik nem részesültek előzetes daganatellenes kezelésben.

A Pemetrexed Accordot ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

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

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

### **2. Tudnivalók a Pemetrexed Accord alkalmazása előtt**

#### **Ne alkalmazza a Pemetrexed Accordot**

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



## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Pemetrexed Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a kórházi gyógyszerésszel vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Accordot. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Accordot 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 Pemetrexed Accord alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Accordra.

Közölje kezelőorvosával, ha szívbetegsége van, vagy volt korábban.

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

### **Gyermekek és serdülők**

A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása nem ajánlott, mivel a gyógyszerrel nincs tapasztalat 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Pemetrexed Accord**

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (pl. mint amilyenek az ún. nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Accord 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.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Pemetrexed Accord alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Accordot kap. A nőknek a Pemetrexed Accord-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### **Szoptatás**

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást a Pemetrexed Accord-kezelés alatt meg kell szakítani.

### **Termékenység**

Férfiaknak ajánlatos a Pemetrexed Accord-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Accord-kezelés

alatt és azt követően 3 hónapig. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 3 hónapban szeretne gyermeket nemzeni, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A Pemetrexed Accord hatással lehet a nemzőképességre. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától spermiumainak eltároltatásával kapcsolatban.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

#### **A Pemetrexed Accord nátriumot tartalmaz**

A Pemetrexed Accord 100 mg kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz injekciós üvegenként, tehát gyakorlatilag nátriummentes.

A Pemetrexed Accord 500 mg kb. 54 mg nátriumot (a konyhasó egyik eleme) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez felnőtteknél megfelel az ajánlott napi nátriumbevitel 2,7%-ának.

A Pemetrexed Accord 1000 mg kb. 108 mg nátriumot (a konyhasó egyik eleme) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez felnőtteknél megfelel az ajánlott napi nátriumbevitel 5,4%-ának.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Accordot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Pemetrexed Accord ajánlott 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 Pemetrexed Accord port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ön a Pemetrexed Accordot mindig infúzióban fogja kapni az egyik vénájába. Az infúzió beadása körülbelül 10 percig fog tartani.

Ha a Pemetrexed Accordot 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 Pemetrexed Accord 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 Pemetrexed Accord-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 Pemetrexed Accord-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Accord-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Accord adagot követő 21 napig kell folytatnia. B<sub>12</sub>-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Accord adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Accord kezelési ciklusnak felel meg). A B<sub>12</sub>-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 (gyakori, illetve nem gyakori): 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- Allergiás reakció: bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori) vagy láza van (gyakori). 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 normálisnál kevesebb a hemoglobinja, ami nagyon gyakori).
- A fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A Pemetrexed Accord alkalmazásakor észlelt további mellékhatások közé tartozhatnak az alábbiak:

*Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):*

fertőzés

torokgyulladás (faringitisz)

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)

alacsony fehérvérsejtszám

alacsony hemoglobinszint

szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély

étvágytalanság

hányás

hasmenés

hányinger

bőrkiütés

bőrhámlás

a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények

fáradtság

*Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

szepszis

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal

alacsony vérlemezkészám

allergiás reakció

kiszáradás

az ízérzés megváltozása

a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet

az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat

szédülés

a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása

szemszárazság  
könnyezés  
a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (a szivárványhártya [írissz] és a pupilla előtti átlátszó réteg) szárazsága  
a szemhéjak duzzanata  
szárazsággal, könnyezéssel, irritációval és/vagy fájdalommal járó szembetegség  
szívelégtelenség (olyan állapot, amely befolyásolja a szívizom pumpáló erejét)  
szabálytalan szívritmus  
emésztési zavar  
székrekedés  
hasi fájdalom  
a májban képződött vegyületek szintjének megemelkedése  
fokozott bőrpigmentáció  
bőrviszketés  
testszerte jelentkező, céltáblára emlékeztető bőrkiütés  
hajhullás  
csalánkiütés  
a veseműködés leállása  
a veseműködés csökkenése  
láz  
fájdalom  
folyadékszaporulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz  
mellkasi fájdalom  
az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

*Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése  
agyi érkatasztrófa (sztrók)  
agyi érelzáródás, az agyi érkatasztrófa (sztrók) egy típusa  
koponyaűri vérzés  
angina (mellkasi fájdalom, amelyet a szív csökkent véráramlása okoz)  
szívroham  
koszorúér-szűkület vagy -elzáródás  
gyors szívverés  
vérellátási zavar a végtagokban  
a tüdőartériában jelentkező érelzáródás  
a tüdő-nyálkahártya gyulladása és hegesedése légzési problémákkal  
végbélvérzés  
gyomor-bélrendszeri vérzés  
bélrepedés  
a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása  
a vastagbél-nyálkahártya gyulladása, amelyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet (kizárólag ciszplatinnal való együttes alkalmazás esetén)  
sugárterápia által okozott nyelőcső nyálkahártya-gyulladás, -ödéma, -vörösség és -kimaródás  
sugárterápia által okozott tüdőgyulladás

*Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

a vörösvértestek szétesése  
anafilaxiás sokk (súlyos allergiás reakció)  
májgyulladás  
bőrpír  
bőrkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordul elő

*Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):*

bőr- és a légyszövetfertőzések  
Stevens–Johnson-szindróma (a súlyos bőr- és nyálkahártya-reakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)

toxikus epidermális nekrolízis (a súlyos bőrreakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)  
autoimmun betegség, amely bőrkiütéshez és hólyagosodáshoz vezet a lábakon, karokon és a hason  
bőrgyulladás, amelyet folyadékkal feltöltött hólyagok jelenléte jellemez  
a bőr sérülékenysége, hólyagosodása, felmaródása, valamint a bőr hegesevése  
bőrpír, fájdalom és duzzanat elsősorban az alsó végtagokon  
a bőr és a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pszeudocellulitis)  
bőrgyulladás (dermatitisz)  
bőrgyulladás, bőrvizsketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása  
erősen viszkető foltok

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*  
cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt  
a vesetubulusokat képező hámsejtek elhalásával járó vesebetegség

Bármely tünet és/vagy állapot jelentkezhetsz Önénél. Amint lehet, közölje kezelőorvosával, ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli.

Ha aggódik bármilyen mellékhatás miatt, beszélje meg kezelőorvosával.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. 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 a Pemetrexed Accordot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok: A készítményt azonnal fel kell használni. Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás (2°C – 8°C) mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bomlás látható jeleit észleli.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Pemetrexed Accord?**

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: Egy injekciós üvegnyi por 100 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

Pemetrexed Accord 500 mg: Egy injekciós üvegnyi por 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).  
Pemetrexed Accord 1000 mg: Egy injekciós üvegnyi por 1000 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium hemipentahidrát formájában).

A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz. Az alkalmazás előtt egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.  
Egyéb összetevők: mannit, sósav és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont, „A Pemetrexed Accord nátriumot tartalmaz”).

### **Milyen a Pemetrexed Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Pemetrexed Accord egy injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.  
Minden Pemetrexed Accord csomag egy Pemetrexed Accord injekciós üveget tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:  
Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

#### **Gyártó:**

Wessling Hungary Kft.  
Fóti út 56., Budapest, 1047,  
Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

### **Egyéb információforrások**

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

**Az alábbi információk kizárólag 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 Pemetrexed Accord injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. Pemetrexed Accord 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.

Pemetrexed Accord 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.

Pemetrexed Accord 1000 mg:

A 1000 mg-os injekciós üveget 40 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 poliolefínnel 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.

**Tárolás**

A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – 25°C-on való történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 általában nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on, kivéve, ha a feloldás és hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

**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 kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasációját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasációt az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.