

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyagok:

Megközelítőleg 11 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyagok:

Megközelítőleg 54 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyagok:

Megközelítőleg 108 mg nátriumot tartalmaz 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 Hospira ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallt.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Pemetrexed Hospira ciszplatinnal kombinációban lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem

kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Pemetrexed Hospira ciszplatinnal kombinációban

A Pemetrexed Hospira javasolt adagja 500 mg/m^2 testfelszín (body surface area, BSA) intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/m^2 BSA, két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (lásd a ciszplatin alkalmazási előírását is a speciális adagolásra vonatkozóan).

Pemetrexed Hospira monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a Pemetrexed Hospira javasolt adagja 500 mg/m^2 BSA, 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, az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, és a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél intramuscularisan B_{12} -vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B_{12} -vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel egy 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 laborvizsgálatot kell végezni a vese- és a májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a következő paraméterek szükségesek: abszolút neutrofilszám (ANC) $\geq 1500 \text{ sejt/mm}^3$ és a thrombocytaszám $\geq 100\,000 \text{ sejt/mm}^3$.

A kreatinin-clearance legyen $\geq 45 \text{ ml/perc}$.

A teljes bilirubin legyen \leq a normál érték felső határának 1,5-szerese. Az alkalikus foszfatáz (AP), szérum-glutamát-oxálacetát-transzamináz (SGOT vagy ASAT) és szérum-glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT vagy ALAT) legyen \leq a normál érték felső határának háromszorosa. A normál

érték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz, SGOT- és SGPT-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 a laboratóriumi értékek helyreállításának érdekében. Ezt követően a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Hospira-ra is.

1. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemetrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal – hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrofilszám) < 500/mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥ 50 000 /mm ³	A korábbi (Pemetrexed Hospira és ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000 /mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (Pemetrexed Hospira és ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi adag (Pemetrexed Hospira és ciszplatin) 50%-a
^a 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 Hospira alkalmazását le kell állítani, amíg az értékek eléri a kezelés előtti szintet. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

2. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemetrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal – nem hematológiai toxicitások^{a,b}		
	A Pemetrexed Hospira dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositist kivéve	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3., illetve 4. fokú hasmenés.	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100%-a
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; 2.0 verzió; NCI 1998) (A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai)		
^b A neurotoxicitást kivéve		

Neurotoxicitás esetén a Pemetrexed Hospira és ciszplatin javasolt dózismódosítását a 3. táblázat mutatja. A betegeknél le kell állítani a kezelést, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás alakul ki.

3. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemetrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal – neurotoxicitás		
CTC^afokozat	A Pemetrexed Hospira dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
0-1	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 100%-a
2	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 50%-a
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; 2.0 verzió; NCI 1998) (A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai)		

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek fokozott lenne a nemkívánatos hatások kialakulásának veszélye a 65 évesnél fiatalabb betegekkel összehasonlítva. Csak a minden betegre érvényes dóziscsökkentés javasolt szükség esetén.

Gyermekek és serdülők

A Pemetrexed Hospira-nak gyermekpopulációban malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Vesekárosodás (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 betegeknek, akiknek ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás egyéb esetekben javasoltól eltérő módosítására. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem találtak összefüggést az SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), vagy összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Mindazonáltal azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták, akiknél a bilirubin nagyobb, mint a normál érték felső határának 1,5-szöröse és/vagy az aminoszulfonok értéke nagyobb, mint a normál érték felső határának 3,0-szorosa (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy nagyobb, mint a normál érték felső határának 5,0-szöröse (májmetasztázisok jelenléte esetén).

Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Hospira intravénás alkalmazásra való. A Pemetrexed Hospirát 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Hospira felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint a Pemetrexed Hospira alkalmazás előtti feloldásra és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Kiseb toxicitást, valamint a 3., illetve 4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitást (mint

amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3., illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenését észlelték, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsavat és B₁₂-vitamint kell kapnia (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezését észlelték azoknál a betegeknél, akiket nem kezelték előzetesen kortikoszteroiddal. A dexametazon (vagy azzal ekvivalens) előkezelés 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 ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

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

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően 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, mint a dehidráció, vagy előzetesen fennálló magas vérnyomás vagy diabetes. 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 stabil volt a harmadik térben lévő folyadék, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációiban vagy clearance-ében azokhoz a betegekhez 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.

Ritkán súlyos cardiovascularis események (köztük myocardialis infarctus és stroke) fordultak elő a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más cytotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél 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 további 6 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmegtartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt keressenek fel spermatárolással vonatkozó tanácsadást.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt (lásd

4.6 pont).

Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően részesültek sugárkezelésben. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitíváló 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 Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A készítmény kb. 108 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 5,4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. 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 tubulárisan kiválasztódó szerek (pl. probenecid, penicillin) egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének esetleges megnyúlását eredményezheti. Ezeknek a gyógyszereknek pemetrexeddel történő együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan ellenőrizni kell.

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (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 nemkívánatos események előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel történő együttes alkalmazásakor.

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél a pemetrexed egyidejű alkalmazása kerülendő NSAID-okkal (pl. ibuprofén) vagy nagyobb adagú acetilszalicilsavval a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (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 betegeknél pemetrexed egyidejű alkalmazásakor a NSAID-ok alkalmazását a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont). Amennyiben NSAID-ok egyidejű alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressziót és a gastrointestinalis toxicitást.

A pemetrexed mérsékelt 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 gyakrabban kell ellenőrizni az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány), ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik.

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

Együttes alkalmazás nem javasolt: *Élő attenuált vaccinák (kivéve a sárgaláz, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallt)*: systemás, esetleg fatális betegség veszélye. A kockázat magasabb azoknál, akik az alapbetegség következtében immunsupprimált állapotban vannak. Inaktív vaccina alkalmazása javasolt, amennyiben lehetséges (poliomyelitis) (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

Nincsenek adatok a pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan, de az egyéb antimetabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Az állatkísérletekben reprodukív toxicitást észleltek (lásd 5.3 pont). A pemetrexed nem alkalmazható terhesség alatt, csak 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 a szoptatott gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés visszafordíthatatlan terméketlenséget okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt kérjenek spermátörölésre vonatkozó tanácsadást.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió – ami anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és a gastrointestinális toxicitás, melynek előfordulási formái az anorexia, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszteráz értékek emelkedése, az alopecia, a fáradtság, a dehidráció, a kiütés, az infekció/szepepszis és a neuropathia. A ritkán látott események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermális 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 kategóriánként 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 ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

4. táblázat Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed plusz ciszplatin versus gemcitabin plusz ciszplatin, JMCH (pemetrexed 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 parazitafertőzések	infekció ^a pharyngitis	sepsis ^b			dermo-hypo-dermitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése	lázás neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidratáció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízézés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut cerebrovascularis esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
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 ^c			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{b,d}			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis ^e			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése		hepatitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés bőrhámlás	hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria		erythema	Stevens–Johnson-szindróma ^b toxicus epidermalis necrolysis ^b pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythematosus	

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
					oedema ^f pseudo-cellulitis dermatitis ekzema prurigo	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	kreatinin-clearance csökkenése szérum-kreatininszint emelkedése ^e	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 besugárzott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

^a neutropeniával és anélkül

^b néhány esetben halálos kimenetelű

^c időnként a végtagok necrosisához vezet

^d légzési elégtelenséggel

^e kizárólag ciszplaninnal való kombináció esetén látható

^f 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 tartozik a neutropenia, az anaemia, a thrombocytopenia, a mucositis, a sensoros polyneuropathia és a bőrkéreg. A túladagolás várható szövődeményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és az anaemia formájában megnyilvánuló csontvelőszuppresszió. Ezekon kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén a betegnél ellenőrizni 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 fejti ki.

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav ellenes szerként gátolja a thymidylát szintetázt (TS), a dihydrofolát reduktázt (DHFR) és a glycinamid ribonukleotid formyltransferázt (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav hordozó és a membrán folsav kötő fehérje transzport rendszereivel jut be a sejtbe. A sejtben a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át a polyglutamát vegyületté a folylpolyglutamát-szintetáz enzim segítségével. A polyglutamát vegyületek a sejtben maradnak és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-ot. A polyglutamáció idő- és koncentráció-függő folyamat, ami a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A polyglutamált metabolitok 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, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

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 igazolta, hogy a pemetrexeddel és ciszplatinnal kezelt betegek átlagos túlélése klinikailag jelentősen, átlagosan 2,8 hónappal hosszabb volt, mint a csak ciszplatin kezelésben részesülőké.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást adtak a betegeknek a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték, akik a vizsgálati gyógyszert kapták. Alcsoport elemzést azokkal a betegekkel végeztek, akik folsav és B₁₂-vitamin pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes pótlás). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

5. táblázat A pemetrexed plusz ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleurális mesotheliomában

Hatásossági paraméter	Randomizált és kezelt betegek		Teljesen szupplementált 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 <i>p</i> -érték*	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 <i>p</i> -érték*	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 <i>p</i> -érték*	0,001		0,001	
Összesített válaszarány** (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 <i>p</i> -érték*	< 0,001		< 0,001	
Rövidítés: CI = konfidencia intervallum				
* <i>p</i> -érték a karok közötti összehasonlításra vonatkozik.				
** A pemetrexed /ciszplatin karon, randomizált és kezelt (N = 225) és teljes pótlást kapó (N = 167).				

A malignus pleurális 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 pleurális mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegek vonatkozásán. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleurális mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem kissejtes tüdőcarcinóma (NSCLC), második vonalbeli kezelés

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknél a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknél 8,3 hónap volt (vizsgálatba bevont [ITT] populáció N = 283) szemben a 7,9 hónappal a docetaxellel kezeltéknél (ITT N = 288). Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának az átlagos túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény a pemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (N = 399; 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív hazard (HR) = 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 hazard = 1,56; 95%-os CI = 1,08–2,26, *p* = 0,018). A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

Egy különálló, randomizált, III. fázisú, kontrollós vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (teljes túlélés, progressziómentes túlélés)

hasonlóak a korábban docetaxellel előkezelt (N = 41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (N = 540) betegeknek.

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Túlélési idő (hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag (m)	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 gyengébb hatás (non-inferiority) <i>p</i> -értéke (HR)	0,226	
Progressziómentes túlélés (hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag	2,9	2,9
• HR (95%-os CI)	0,97 (0,82-1,16)	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTTF – hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag	2,3	2,1
• HR (95%-os CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Válasz (n: a válasz szempontjából minősítettek száma)	(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
Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; HR = relatív hazard; 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 kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (III. b vagy IV. stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek – azt igazolta, hogy a pemetrexed + ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció N = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabin + ciszplatin kombináció (ITT N = 863) (korrigált relatív hazard (HR) 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 (ITT) populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített (PQ) populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont (ITT) populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a pemetrexed + ciszplatin hatásossága legalább olyan jó (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 pemetrexed + ciszplatin vs. 5,1 hónap gemcitabin + ciszplatin (korrigált relatív hazard (HR) 1,04; 95%-os CI 0,94–1,15), teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3–33,9) pemetrexed + ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0–31,4) gemcitabin + ciszplatin. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (400/1725 beteg választottak be véletlenszerűen az értékelésbe).

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

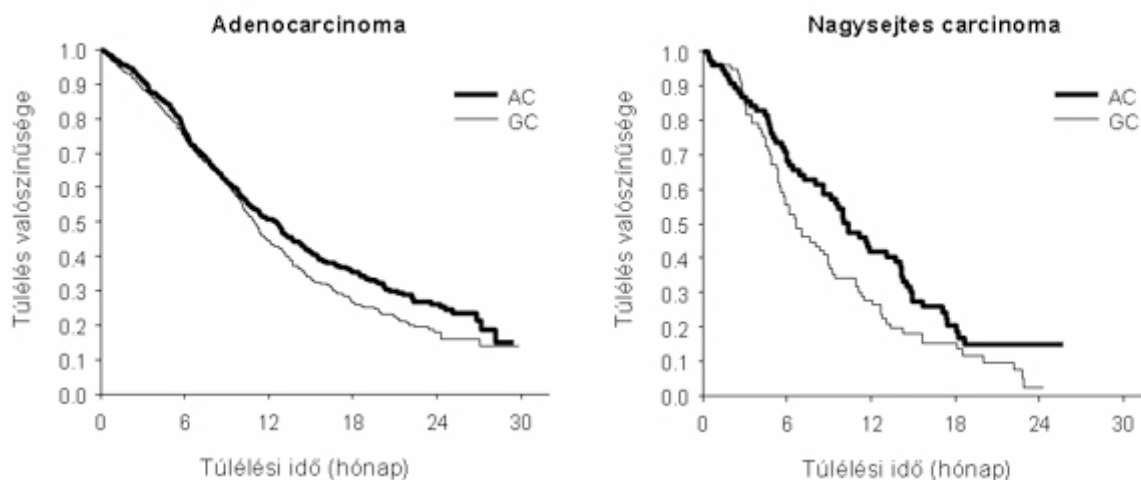
7. táblázat Pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin + ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)				Korrigált relatív hazárd (HR) (95%-os CI)	Kedvezőbb hatás p-érték
	Pemetrexed+ Ciszplatin		Gemcitabin + Ciszplatin			
ITT populáció (N = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N = 862	10,3 (9,6-10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7-13,6)	N = 436	10,9 (10,2-11,9)	N = 411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Nagy sejt (N = 153)	10,4 (8,6-14,1)	N = 76	6,7 (5,5-9,0)	N = 77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Egyéb (N = 252)	8,6 (6,8-10,2)	N = 106	9,2 (8,1-10,6)	N = 146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Laphámsejt (N = 473)	9,4 (8,4-10,2)	N = 244	10,8 (9,5-12,1)	N = 229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

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

^a Statistikailag szignifikáns a „legalább olyan jó”(non-inferiority) vizsgálatban, a relatív hazárd teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 „legalább olyan jó” (non-inferiority) határ alatt ($p < 0,001$)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan-Meier görbéi



A pemetrexed plusz ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű különbség a szövettani alcsoportok között.

A pemetrexed plusz 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 erythropoetin/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 + a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care – BSC) (N = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC (N = 222) alkalmazásával, a 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 kettős kombinációt alkalmazó (doublet) kezelés 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A páciensek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot a randomizáció időpontjától kezdve az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt a placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

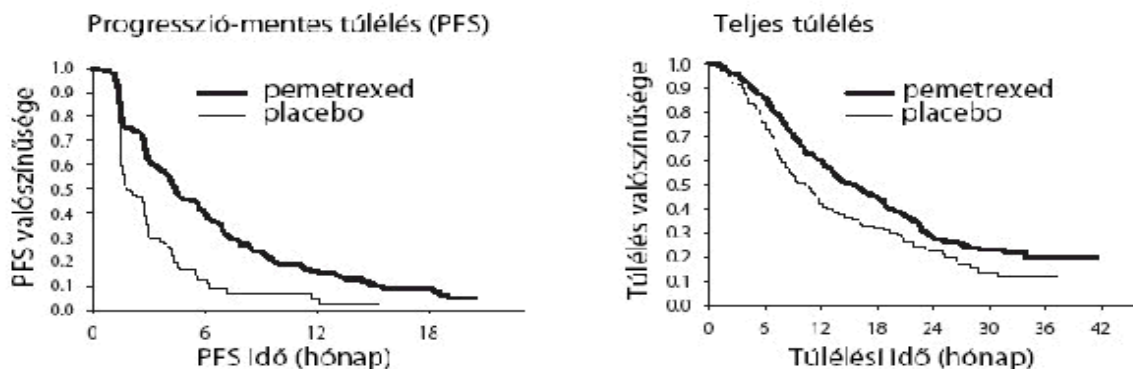
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon, a placebokarhoz képest (N = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd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

Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (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 placebokaron, relatív házárd = 0,47, 95%-os CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (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 placebokaron (relatív házárd = 0,70, 95%-os 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 tüdőrákos betegek medián teljes túlélési ideje 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 carcinómában szenvedő betegeknél progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) eredményei nem vetik fel a pemetrexed előnyét 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) progresszió-mentes túlélés (Progression- Free Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) JMEN Kaplan-Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén



PARAMOUNT-vizsgálat

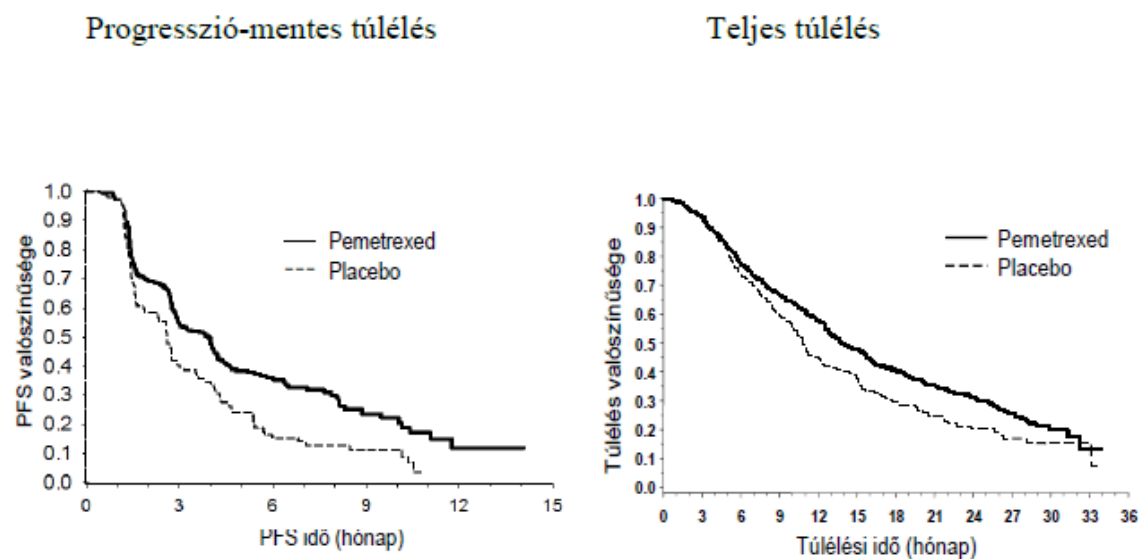
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos fázis III vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed + a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care – BSC)

(N = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + 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 pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombináció („doublet”) + ciszplatin 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 remissziót 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 a randomizáció időpontjától kezdve az elsővonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után 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 ≥ 6 ciklus pemetrexed-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; 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 radiológiai 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 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 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 kort), 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 házárd = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96). Azon betegek százaléka, 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 versus placebo-kezelés nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek (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 egyetlen szerként történő adást követően 426, különböző szolid daganatban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizeletben választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órában a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja.

Normál vesefunkciójú betegeknek (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 plazma koncentrációja 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 B₁₂-vitamin pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A pemetrexed hím egereknél reprodukív toxicitást okozott, amit a fertilitási arány csökkenése és testis atrófia jellemezett. Egy beagle kutyákon 9 hónapon keresztül iv. 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 ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs tesztben, sem az Ames tesztben. A pemetrexed clastogen az *in vivo* micronucleus tesztben egereknél.

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
sósav (pH beállításhoz)
nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalciumtartalmú oldószerrel, 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 Hospira por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz elkészített és infúzió beadására kész oldat kémiai és fizikai stabilitását – 25°C alatt történő tárolás mellett – 24 órán át megtartja. 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 nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on.

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

A Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg pemetrexed (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.
Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

A Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

500 mg pemetrexed (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.
Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

A Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1000 mg pemetrexed (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.
Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

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

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Hospira injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani. Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani. 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 zölde-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**
4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tovább kell hígítani 100 ml-re tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.
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.

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 alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző. 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 szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz egy milliliter koncentrátum.

100 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

500 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

1000 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

Ismert hatású segédanyag:

A 20 ml-es koncentrátum injekciós üvege megközelítőleg 54 mg nátriumot tartalmaz.

A 40 ml-es koncentrátum injekciós üvege megközelítőleg 108 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen, illetve világossárga vagy zöldessárga színű, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes koncentrátum.

A pH-ja 7,3 és 8,3 között van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

A Pemetrexed Hospira ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallt.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Pemetrexed Hospira ciszplatinnal kombinációban

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

Pemetrexed Hospira monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a Pemetrexed Hospira javasolt adagja 500 mg/m² BSA, 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, az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, és a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél intramuscularisan B₁₂-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B₁₂-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel egy 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 laborvizsgálatot kell végezni a vese- és a májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a következő paraméterek szükségesek: abszolút neutrofilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/mm³ és a thrombocytaszám $\geq 100\,000$ sejt/mm³.

A kreatinin-clearance legyen ≥ 45 ml/perc.

A teljes bilirubin legyen \leq a normál érték felső határának 1,5-szerese. Az alkalikus foszfatáz (AP), szérum-glutamát-oxalacetát-transzamináz (SGOT vagy ASAT) és szérum-glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT vagy ALAT) legyen \leq a normál érték felső határának háromszorosa. A normál érték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz, SGOT- és SGPT-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 a laboratóriumi értékek helyreállításának érdekében. Ezt követően a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Hospira-ra is.

1. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemtrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra – hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrofilszám) < 500/mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥ 50 000 /mm ³	A korábbi (Pemtrexed Hospira és ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000 /mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (Pemtrexed Hospira és ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi adag (Pemtrexed Hospira és ciszplatin) 50%-a
^a 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 Pemtrexed Hospira alkalmazását le kell állítani, amíg az értékek elérik a kezelés előtti szintet. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

2. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemtrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra – nem hematológiai toxicitások^{a,b}		
	A Pemtrexed Hospira dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositist kivéve	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3., illetve 4. fokú hasmenés.	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100%-a
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; 2.0 verzió; NCI 1998) (A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai)		
^b A neurotoxicitást kivéve		

Neurotoxicitás esetén a Pemtrexed Hospira és ciszplatin javasolt dózismódosítását a 3. táblázat mutatja. A betegeknél le kell állítani a kezelést, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás alakul ki.

3. táblázat – Dózismódosítási táblázat Pemtrexed Hospira-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra – neurotoxicitás		
CTC^afokozat	A Pemtrexed Hospira dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
0-1	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 100%-a
2	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 50%-a
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; 2.0 verzió; NCI 1998) (A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai)		

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozott lenne a nemkívánatos hatások kialakulásának veszélye a 65 évesnél fiatalabb betegekkal összehasonlítva. Csak a minden betegre érvényes dóziscsökkentés javasolt szükség esetén.

Gyermekek és serdülők

A Pemtrexed Hospira-nak gyermekpopulációban malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes

tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Vesekárosodás (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 ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás egyéb esetekben javasoltól eltérő módosítására. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem találtak összefüggést az SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), vagy összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Mindazonáltal azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták, akiknél a bilirubin nagyobb, mint a normál érték felső határának 1,5-szöröse és/vagy az aminoszulfonok értéke nagyobb, mint a normál érték felső határának 3,0-szorosa (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy nagyobb, mint a normál érték felső határának 5,0-szöröse (májmetasztázisok jelenléte esetén).

Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Hospira intravénás alkalmazásra való. A Pemetrexed Hospirát 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Hospira felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint a Pemetrexed Hospira alkalmazás előtti hígtására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A pemetrexed gátolhatja a csontvelő működését, ami neutropenia, thrombocytopenia és anaemia (vagy pancytopenia) formájában nyilvánulhat meg (lásd 4.8 pont). Rendszerint a myelosuppressio a dózislimitáló toxicitás. A betegeknél a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót és a pemetrexed nem adható a betegeknél addig, amíg az abszolút neutrofilszám (ANC) vissza nem tér ≥ 1500 sejt/mm³ fölé és a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 100\,000$ sejt/mm³ fölé. 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 toxicitást, valamint a 3., illetve 4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitást (mint amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3., illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenését észlelték, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsavat és B₁₂-vitamint kell kapnia (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezését észlelték azoknál a betegeknél, akiket nem kezelték előzetesen kortikoszteroiddal. A dexametazon (vagy azzal ekvivalens) előkezelés 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 ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

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

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően 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, mint a dehidráció, vagy előzetesen fennálló magas vérnyomás vagy diabetes. 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 stabil volt a harmadik térben lévő folyadék, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációiban vagy clearance-ében azokhoz a betegekhez 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.

Ritkán súlyos cardiovascularis események (köztük myocardialis infarctus és stroke) fordultak elő a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más cytotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél 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 további 6 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmegtartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt keressenek fel spermatárolással vonatkozó tanácsadást.

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

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

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény kb. 54 mg nátriumot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

A készítmény kb. 108 mg nátriumot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 5,4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréción, 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 tubulárisan kiválasztódó szerek (pl. probenecid, penicillin) egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének esetleges megnyúlását eredményezheti. Ezeknek a gyógyszereknek pemetrexeddel történő együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan ellenőrizni kell.

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (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 nemkívánatos események előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance \geq 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel történő együttes alkalmazásakor.

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

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

A pemetrexed mérsékelt 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 gyakrabban kell ellenőrizni az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány), ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik.

Együttes alkalmazás ellenjavallt: *Sárgaláz vaccina*: fatális generalizált vaccinációs betegség veszélye

(lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazás nem javasolt: *Élő attenuált vaccinák (kivéve a sárgaláz, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallt):* systemás, esetleg fatális betegség veszélye. A kockázat magasabb azoknál, akik az alapbetegség következtében immunsupprimált állapotban vannak. Inaktív vaccina alkalmazása javasolt, amennyiben lehetséges (poliomyelitis) (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

Nincsenek adatok a pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan, de az egyéb anti-metabolitokhoz 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, csak 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 a szoptatott gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés visszafordíthatatlan terméketlenséget okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt kérjenek spermátörölésre vonatkozó tanácsadást.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió – ami anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg –, és gastrointestinális toxicitás, melynek előfordulási formái az anorexia, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszferáz értékek emelkedése, az alopecia, a fáradtság, a dehidráció, a kiütés, az infekció/szepszis és a neuropathia. A ritkán látott események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermális 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 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 ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

4. táblázat Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed plusz ciszplatin versus gemcitabin plusz ciszplatin, JMCH (pemetrexed 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 parazitafertőzések	infekció ^a pharyngitis	sepsis ^b			dermo-hypo-dermitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobin-szint csökkenése	láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidratáció				
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		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus			

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
tünetek			coronaria betegség supra-ventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia ^c			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{b,d}			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis ^e			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése		hepatitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete	bőrkiütés bőrhámlás	hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria		erythema	Stevens–Johnson-szindróma ^b toxicus epidermalis necrolysis ^b pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythematosus oedema ^f pseudo-cellulitis dermatitis ekzema prurigo	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	kreatinin-clearance csökkenése szérum-kreatininszint emelke-	vese-elégtelenség glomerularis filtrációs ráta csökkenése				nephrogen diabetes insipidus renalis tubularis necrosis

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
	dése ^e					
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma-glutamil-transzferáz-szint emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besugárzott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

^a neutropeniával és anélkül

^b néhány esetben halálos kimenetelű

^c időnként a végtagok necrosisához vezet

^d légzési elégtelenséggel

^e kizárólag ciszplaninnal való kombináció esetén látható

^f 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 tartozik a neutropenia, az anaemia, a thrombocytopenia, a mucositis, a sensoros polyneuropathia és a bőrkiütés. A túladagolás várható szövődményei közé tartozik a neutropenia, a thrombocytopenia és az anaemia formájában megnyilvánuló csontvelőszuppresszió. Ezekon kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén a betegnél ellenőrizni 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 folsavellenes daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsavdependens anyagcsere-folyamatok megszakításán keresztül fejt ki.

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsavellenes szerként gátolja

a thymidylát szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formyltransferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsavdependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsavhordozó és a membrán folsavkötő fehérje transzport rendszereivel jut be a sejtbe. A sejtben a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át a polyglutamát vegyületté a folylypolyglutamát-szintetáz enzim segítségével. A polyglutamát vegyületek a sejtben maradnak és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-ot. A polyglutamáció idő- és koncentráció-függő folyamat, ami a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A polyglutamált metabolitok 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, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

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 igazolta, hogy a pemetrexeddel és ciszplatinnal kezelt betegek átlagos túlélése klinikailag jelentősen, átlagosan 2,8 hónappal hosszabb volt, mint a csak ciszplatin kezelésben részesülőké.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást adtak a betegeknek a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték, akik a vizsgálati gyógyszert kapták. Alcsoport elemzést azokkal a betegekkel végeztek, akik folsav és B₁₂-vitamin pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes pótlás). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

5. táblázat A pemetrexed plusz ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleurális mesotheliomában

Hatásossági paraméter	Randomizált és kezelt betegek		Teljesen szupplementált 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 <i>p</i> -érték*	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 <i>p</i> -érték*	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 <i>p</i> -érték*	0,001		0,001	
Összesített válaszarány** (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 <i>p</i> -érték*	< 0,001		< 0,001	
Rövidítés: CI = konfidencia intervallum				
* <i>p</i> -érték a karok közötti összehasonlításra vonatkozik.				
** A pemetrexed /ciszplatin karon, randomizált és kezelt (N = 225) és teljes pótlást kapó (N = 167).				

A malignus pleurális mesotheliomához kapcsolódó klinikailag jelentős tünetek (fájdalom és dyspnoe)

statisztikailag szignifikáns javulását észlelték a pemetrexed /ciszpaltin karon (212 beteg) szemben az önmagában alkalmazott ciszpaltin 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/ciszpaltin karon észlelt légzésfunkció-javulás és a kontroll karon észlelt légzésfunkció-romlás tette lehetővé.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a malignus pleurális mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegek vonatkozásán. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleurális 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 tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknek a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknek 8,3 hónap volt (vizsgálatba bevont [ITT] populáció N = 283) szemben a 7,9 hónappal a docetaxellel kezeltéknek (ITT N = 288). Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának az átlagos túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény a pemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (N = 399; 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házárd (HR) = 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 házárd = 1,56; 95%-os CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

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

6. táblázat A pemetrexed hatásosa a docetaxellel szemben NSCLC-ben szenvedő ITT populációban

	Pemetrexed	Docetaxel
Túlélési idő (hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag (m)	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 gyengébb hatás (non-inferiority) p-értéke (HR)	0,226	
Progressziómentes túlélés (hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag	2,9	2,9
• HR (95%-os CI)	0,97 (0,82-1,16)	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTTF -hónapok)	(N = 283)	(N = 288)
• Átlag	2,3	2,1
• HR (95%-os CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Válasz (n: a válasz szempontjából minősítettek száma)	(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
Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; HR = relatív házárd; ITT = vizsgálatba bevont; N = a teljes populáció mérete.		

NSCLC, első vonalbeli kezelés

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben a pemetrexed + ciszpaltin és a gemcitabin + ciszpaltin-kezelést hasonlították össze kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (III. b vagy IV. stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő

betegeknél – azt igazolta, hogy a pemetrexed + ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció N = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabin + ciszplatin kombináció (ITT N = 863) (korrigált relatív házárd (HR) 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 (ITT) populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített (PQ) populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont (ITT) populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a pemetrexed + ciszplatin hatásossága legalább olyan jó (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 pemetrexed + ciszplatin vs. 5,1 hónap gemcitabin + ciszplatin (korrigált relatív házárd (HR) 1,04; 95%-os CI 0,94–1,15), teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3–33,9) pemetrexed + ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0–31,4) gemcitabin + ciszplatin. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (400/1725 beteg választottak be véletlenszerűen az értékelésbe).

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

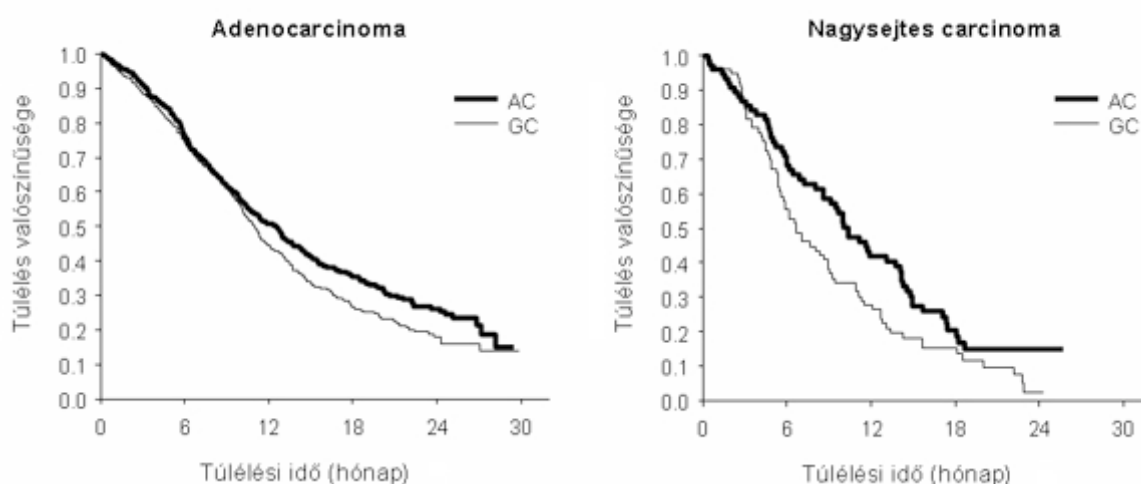
7. táblázat Pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin + ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)				Korrigált relatív házárd (HR) (95%-os CI)	Kedvezőbb hatás p-érték
	Pemetrexed + Ciszplatin		Gemcitabin + Ciszplatin			
ITT populáció (N = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N = 862	10,3 (9,6-10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7-13,6)	N = 436	10,9 (10,2-11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Nagy sejt (N = 153)	10,4 (8,6-14,1)	N = 76	6,7 (5,5-9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Egyéb (N = 252)	8,6 (6,8-10,2)	N = 106	9,2 (8,1-10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Laphámsejt (N = 473)	9,4 (8,4-10,2)	N = 244	10,8 (9,5-12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

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

^a Statisztikailag szignifikáns a „legalább olyan jó” (non-inferiority) vizsgálatban, a relatív házárd teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 „legalább olyan jó” (non-inferiority) határ alatt ($p < 0,001$)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan-Meier görbéi



A pemetrexed plusz ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű különbség a szövettani alcsoportok között.

A pemetrexed plusz ciszplatin-kezelésben részesült betegek kevesebb transfúzióra (16,4% vs. 28,9%, $p < 0,001$), vörösvértest transfúzióra (16,1% vs. 27,3%, $p < 0,001$) és thrombocyta transfúzióra (1,8% vs. 4,5%, $p = 0,002$) szorultak. A betegeknek kevesebb erythropoetin/darbopoetin (10,4% vs. 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, $p = 0,004$) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, $p = 0,021$) alkalmazására volt szüksége.

NSCLC, fenntartó kezelés

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed + a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care – BSC) (N = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC (N = 222) alkalmazásával, a 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 kettős kombinációt alkalmazó (doublet) kezelés 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A páciensek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot a randomizáció időpontjától kezdve az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt a placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) 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; $p = 0,01192$).

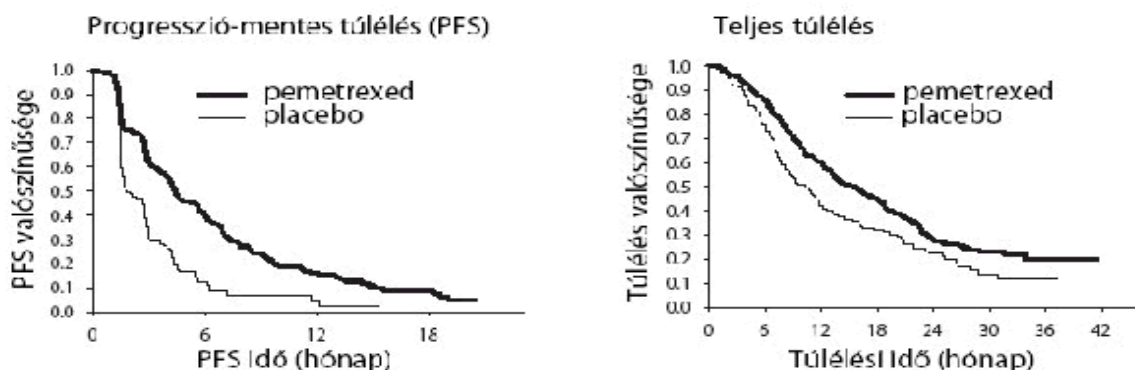
Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) (N = 430, populáció független értékelése) 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 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 placebokon (relatív házárd = 0,70, 95%-os 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 tüdőrákos betegek medián teljes túlélési ideje 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebokon (relatív házárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknek progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) eredményei nem vetik fel a pemetrexed előnyét 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) JMEN Kaplan-Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén



PARAMOUNT-vizsgálat

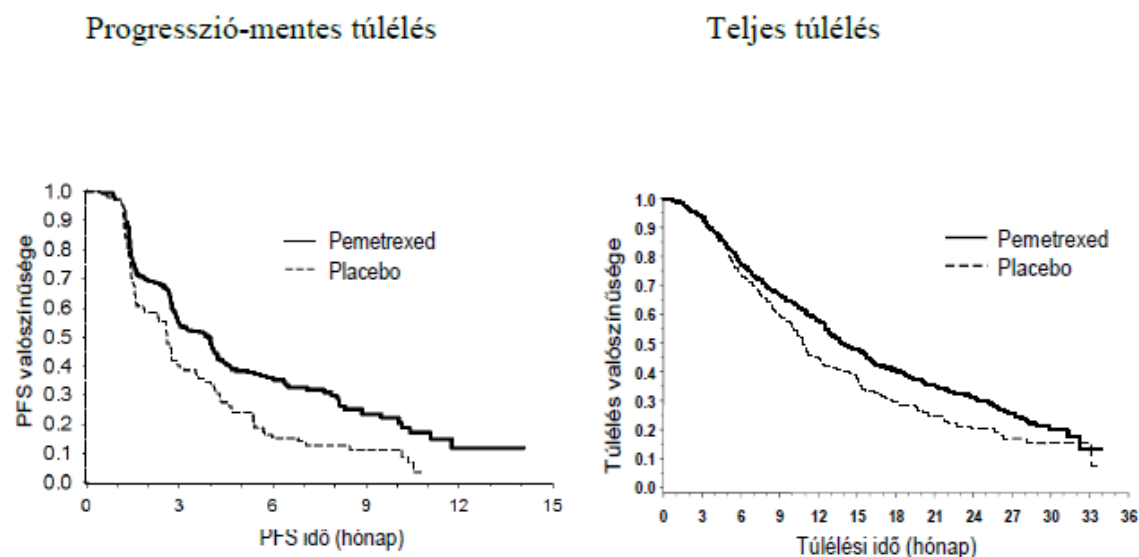
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos fázis III vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed + a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care – BSC) ($N = 359$) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC ($N = 180$) kezelésével az olyan, lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével), akiknél nem lépett fel progresszió a pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombináció („doublet”) + ciszplatin 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 remissziót 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 a randomizáció időpontjától kezdve az elsővonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után 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 ≥ 6 ciklus pemetrexed-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; 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 radiológiai 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 placebokaron (relatív hazard = 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 hazard = 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 az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden als csoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és kort), 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 kezeltké 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 hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96). Azon betegek százaléka, 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 versus placebo-kezelés 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 egyetlen szerként történő adást követően 426, különböző szolid daganatban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizeletben 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 pemetrexed 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 plazma koncentrációja 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 B₁₂-vitamin pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A pemetrexed hím egereknél reprodukív toxicitást okozott, amit a fertilitási arány csökkenése és testis atrófia jellemezett. Egy beagle kutyákon 9 hónapon keresztül iv. 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 ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs tesztben, sem az Ames tesztben. A pemetrexed clastogen az *in vivo* micronucleus tesztben egereknél.

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

monotio-glicerín
nátrium-hidroxid (pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Hígított oldat

A pemetrexed infúziós oldat a kémiai és fizikai stabilitását – 2°C–8°C-on tárolva – 24 órán át megtartja.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeire a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brómbutil gumidugóval és alumínium védőzárral, valamint műanyag, lepattintható tetővel ellátott, átlátszó, I-es típusú, szilícium-dioxid belső bevonatos üvegből készült injekciós üveg. Az injekciós üvegek ONCO-TAIN védőhüvellyel lehetnek ellátva.

Egy injekciós üveg 4 ml, 20 ml vagy 40 ml koncentrátumot tartalmaz.

Kiszerelés

1 × 4 ml-es injekciós üveg (100 mg/4 ml)

1 × 20 ml-es injekciós üveg (500 mg/20 ml)

1 × 40 ml-es injekciós üveg (1000 mg/40 ml)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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 Hospira injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A megfelelő mennyiségű pemetrexed-koncentrátumot fel kell hígítani 100 ml-re tartósítószermentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.
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 alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző. 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 szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1057/004
EU/1/15/1057/005
EU/1/15/1057/006

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Nagy-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

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

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 GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA 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 farmakovigilanciái 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 KARTON DOBOZ 100 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, tömény sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd a [betegtájékoztatót](#)).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

ONCO-TAIN

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

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt feloldandó és hígítandó.

Kizárólag egyszeri 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

Felh:

EXP

A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1057/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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 CÍMKÉJE 100 mg

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

Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt feloldandó és hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:
Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON DOBOZ 500 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, tömény sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

ONCO-TAIN

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

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt feloldandó és hígítandó.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

EXP

A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1057/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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 CÍMKÉJE 500 mg

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

Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt feloldandó és hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:
Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON DOBOZ 1000 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, tömény sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

ONCO-TAIN

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

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt feloldandó és hígítandó.
Kizárólag egyszeri 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

Felh.:

EXP

A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1057/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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 CÍMKÉJE 1000 mg

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

Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt feloldandó és hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:
Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz milliliterenként.

100 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 4 ml-es injekciós üveg.
500 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 20 ml-es injekciós üveg.
1000 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 40 ml-es injekciós üveg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: monotio-glicerin, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

1 injekciós üveg

ONCO-TAIN

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

Intravénás alkalmazásra. Használat előtt hígítandó.
Kizárólag egyszeri 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

Felh:

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1057/004 100 mg/4 ml injekciós üveg
EU/1/15/1057/005 500 mg/20 ml injekciós üveg
EU/1/15/1057/006 1000 mg/40 ml injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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 CÍMKÉJE

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

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml steril koncentrátum
pemetrexed
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:
Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

pemetrexed

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely 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.
- Ha Önnél bármely 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 Hospira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Hospira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed Hospira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Pemetrexed Hospira a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pemetrexed Hospira-t,

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával, vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Hospira-t.

Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Hospira-t kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az Ön általános állapotától függően, vagy ha a vérképe nem megfelelő. Ha Ön ciszplatint is kap, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében), és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatin alkalmazás előtt és után.

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

Közölje kezelőorvosával, ha az utóbbi időben oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Hospira-ra.

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 Hospira 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 Hospira

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen fájdalomcsillapítót vagy gyulladáscsökkentőt szed (pl. mint amilyenek az ún. nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Hospira 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 nem szteroid 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, közölje kezelőorvosával. A Pemetrexed Hospira alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt pemetrexedet kap. Nőknek a pemetrexed-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt meg kell szakítani.

Termékenység

Férfiaknál nem javasolt a gyermeknemzés a pemetrexed-kezelés alatt, és az azt követő 6 hónapban, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónapban gyermeknemzést tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A kezelés elkezdése előtt kérheti a spermium tárolására vonatkozó tanácsadást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pemetrexed Hospira-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépekkel dolgozik.

A Pemetrexed Hospira nátriumot tartalmaz

Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

A Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 108 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Hospira-t?

A Pemetrexed Hospira adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét testmagassága és testsúlya 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 Hospira port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) steril nátrium klorid oldatos injekcióval.

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

Ha a Pemetrexed Hospira-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

Kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az Önnek szükséges adagot a testmagassága és testsúlya alapján. A ciszplatint szintén infúzióban fogja kapni az egyik vénájába, körülbelül 30 perccel a Pemetrexed Hospira infúzió befejezését követően. A ciszplatinfúzió 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 Hospira-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 Hospira-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Hospira-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Hospira adagot követő 21 napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Hospira adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Hospira-kezelés ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- Láz vagy fertőzés (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 szájból származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami nagyon gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy köhög és véreset köp (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A pemetrexed alkalmazásakor észlelt mellékhatások közé tartozhat:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

fertőzés

torokgyulladás (faringitisz)

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)

alacsony fehérvérsejtszám

alacsony hemoglobinszint

szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély

étványtalanság

hányás

hasmenés

hányinger

bőrkiütés

bőrhámlás

a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények

fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget 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 (szívárványhártya [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 jeletkező, 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 beteget érinthet)

a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése
agyi érkatasztófa (sztrók)
agyi érelzáródás, az agyi érkatasztrófa (sztrók) egy típusa
koponyaüri vérzés
angina (mellkasi fájdalom, melyet a szív csökkent véráramlása okoz)
szívroham
koszorúér-szűkület vagy -elzáródás
szívritmuszavar
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, melyet 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 beteget érinthet)

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

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

bőr-és lágyrészfertőzések
Stevens–Johnson-szindróma (a súlyos bőrreakciók 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, melyet 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 becsülhető meg):
cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt
vesetubulusokat képező hámsejtek elhalásával járó vesebetegség

Bármely 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 Hospira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:**EXP**) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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 (2°C-8°C között) történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották.

Az elkészített oldat átlátszó, a színe pedig a színtelentől a sárgáig vagy zölde-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. 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.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pemetrexed Hospira?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

Pemetrexed Hospira 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 100 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

Pemetrexed Hospira 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

Pemetrexed Hospira 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 1000 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként.

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

Egyéb összetevők: mannit (E421), sósav (pH beállításához) és nátrium-hidroxid (pH beállításához). Lásd 2. pont "A Pemetrexed Hospira nátriumot tartalmaz".

Milyen a Pemetrexed Hospira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pemetrexed Hospira egy injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.

Minden csomagban egy 100 mg, 500 mg vagy 1000 mg pemetrexedet (pemetrexed dinátrium hemipentahidrát formájában) tartalmazó injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Nagy-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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

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

Az alábbi információk kizárólag 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 Hospira injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címken szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani. Ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

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 pedig a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van.

További hígítás szükséges.

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

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során: Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző. 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 szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pemetrexed Hospira 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pemetrexed

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármely 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 Hospira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Hospira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed Hospira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Pemetrexed Hospira a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

A Pemetrexed Hospira a malignus pleurális mesothelioma (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 Hospira-t ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

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

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

2. Tudnivalók a Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pemetrexed Hospira-t,

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pemetrexed Hospira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával, vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Hospira-t.

Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Hospira-t kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az Ön általános állapotától függően, vagy ha a vérképe nem megfelelő. Ha Ön ciszplatint is kap, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében), és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatin alkalmazás előtt és után.

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

Közölje kezelőorvosával, ha az utóbbi időben oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Hospira-ra.

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 Hospira 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 Hospira

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen fájdalomcsillapítót vagy gyulladáscsökkentőt szed (pl. mint amilyenek az ún. nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Hospira 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 nem szteroid 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, közölje kezelőorvosával. A Pemetrexed Hospira alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt pemetrexedet kap. Nőknek a pemetrexed-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt meg kell szakítani.

Termékenység

Férfiaknál nem javasolt a gyermeknemzés a pemetrexed-kezelés alatt, és az azt követő 6 hónapban, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónapban gyermeknemzést tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A kezelés elkezdése előtt kérheti a spermium tárolására vonatkozó tanácsadást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pemetrexed Hospira-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépekkel dolgozik.

A Pemetrexed Hospira nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, azaz

gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 54 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 108 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 40 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 5,4%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Hospira-t?

A Pemetrexed Hospira adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét testmagassága és testsúlya 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 Hospira koncentrátumot a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) steril nátrium klorid oldatos injekcióval.

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

Ha a Pemetrexed Hospira-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

Kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az Önnek szükséges adagot a testmagassága és testsúlya alapján. A ciszplatint szintén infúzióban fogja kapni az egyik vénájába, körülbelül 30 perccel a Pemetrexed Hospira infúzió befejezését követően. A ciszplatín infúzió 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 Hospira-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 Hospira-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Hospira-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Hospira adagot követő 21 napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Hospira adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Hospira-kezelés ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- Láz vagy fertőzés (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 szájból származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkek száma, ami nagyon gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy köhög és véreset köp (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrög utalhat).

A pemetrexed alkalmazásakor észlelt mellékhatások közé tartozhat:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

fertőzés

torokgyulladás (faringitisz)

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)

alacsony fehérvérsejtszám

alacsony hemoglobinszint

szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély

étványtalanság

hányás

hasmenés

hányinger

bőrkiütés

bőrhámlás

a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények

fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

szepszis

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal

alacsony vérlemezkeszám

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

(szívárványhártya [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 jeletkező, 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 beteget érinthet)

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

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

bőr-és légyszövetfertőzések
Stevens–Johnson-szindróma (a súlyos bőrreakciók 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, melyet 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, bőrviszketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása
erősen viszkető foltok

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg):

cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt
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 Hospira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Infúziós oldat: Az infúziós oldat a kémiai és fizikai stabilitását – 2°C–8°C-on tárolva – 24 órán át megtartja. 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 nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on.

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.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pemetrexed Hospira?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed. 25 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz egy milliliter koncentrátum. Az alkalmazás előtt egy egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.

100 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

500 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

1000 mg pemetrexednek megfelelő pemetrexed-dinátriumot tartalmaz a 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

Egyéb összetevők: monotio-glicerin, nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A Pemetrexed Hospira nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Pemetrexed Hospira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pemetrexed Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta, színtelen, illetve világossárga vagy zöldsárga színű, látható részecskéktől gyakorlatilag mentes koncentrátum injekciós üvegben.

Minden csomagban egy 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml vagy 1000 mg/40 ml pemetrexedet (pemetrexed-dinátrium formájában) tartalmazó injekciós üveg van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Nagy-Britannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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

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

Az alábbi információk kizárólag 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 Hospira injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed-koncentrátumot fel kell hígítani 100 ml-re tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliiolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal. 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.

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, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző. 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 szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.