

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

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

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 11 mg (0,48 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

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

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 54 mg (2,35 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér, illetve világossárga vagy zöldsárga színű liofilizált pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

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

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

Pemetrexed Krka ciszplatinnal kombinációban

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

Pemetrexed Krka monoterápiában

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

Premedikáció

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

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

Monitorozás

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

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

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normálérték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), a szérum glutamát-oxálacetát-transzamináznak (SGOT, angolszász nyelvterületen aszpartát aminoszferáznak (ASAT) és a szérum glutamát-piruvát-transzamináznak (SGPT, angolszász nyelvterületen alanin aminoszferáznak (ALAT) a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték 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, hogy elegendő idő legyen a laboratóriumi értékek rendeződésére. A laboratóriumi értékek helyreállása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Krka-ra is.

1. táblázat - A Pemetrexed Krka-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások

Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) <500/mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥50 000/mm ³	A korábbi (mind a Pemetrexed Krka, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a Pemetrexed Krka, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi adag (mind a Pemetrexed Krka, mind a ciszplatin) 50%-a

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

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

2. táblázat - A Pemetrexed Krka-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások^{a, b}		
	A Pemetrexed Krka 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. vagy 4. fokú hasmenés	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100%-a

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

^b A neurotoxicitást kivéve

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

3. táblázat - A Pemetrexed Krka-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás		
CTC^a fokozat	A Pemetrexed Krka 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; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998)

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség módszer 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 más módosítására, mint ami minden beteg esetén javasolt. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Krka intravénás alkalmazásra való. A Pemetrexed Krka-t 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 3 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmegtartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatórolás lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig (lásd 4.6 pont).

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

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

Segédanyagok

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) a nemszteroid 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 mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor.

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

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

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

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

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

Együttes alkalmazás ellenjavallt

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

Együttes alkalmazás nem javasolt

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemtrexed kiválasztódik-e a humán anyatejbe, és a szoptatott gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemtrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

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

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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a pemtrexed 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 pemtrexeddal kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszteráz értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriáknak vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (ALIMTA vs. docetaxel), JMDB (ALIMTA és ciszplatin versus GEMZAR és ciszplatin, JMCH (ALIMTA 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-hypodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése	láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut cerebrovasculáris esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének betegsége				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus coronaria			

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
			betegség supraventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia ^c			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{bd}			
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 oedema ^f pseudocellulitis dermatitis ekzema prurigo	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	kreatininclearance csökkenése szérumkreatininszint emelkedése ^e	vese-elégtelenség glomerularis filtrációs ráta csökkenése				nephrogen diabetes insipidus renalis tubularis necrosis
Általános tünetek, az alkalmazás	fáradtság	láz fájdalom				

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
helyén fellépő reakciók		oedema mellkasi fájdalom nyálkahártya- gyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma- glutamil- transzferázszí- nt emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besurgázott 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 ciszplatinnal 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 tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkéreg. A túladagolás várható szövődeményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-szuppresszió. Ezeken kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén a betegnél monitorozni kell a vérképet, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed-túladagolás kezelése esetén meg kell fontolni kalcium-folinát/folsav alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Folsav analógok, ATC kód: L01BA04

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

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként

gátolja a timidilát-szintetázt (TS), a dihidrofolát-reduktázt (DHFR) és a glicinamid-ribonukleotid-formiltranszferázt (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav-hordozó és a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszereivel jut be a sejtbe. A sejtbe jutva a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át poliglutamát vegyületté a folilpoliglutamát szintetáz enzim segítségével. A poliglutamát vegyületek a sejtben maradnak, és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-t. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamált metabolitok intracelluláris felezési ideje hosszabb, ami hosszabb hatástartamot eredményez a malignus sejtekben.

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

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

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

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

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

Hatásossági paraméter	Randomizált és kezelt betegek		Teljes szupplementációban részesült betegek	
	pemetrexed/ ciszplatin (n = 226)	ciszplatin (n = 222)	pemetrexed/ ciszplatin (n = 168)	ciszplatin (n = 163)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log rank p-érték ^a	0,020		0,051	
A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (95%-os CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Log rank p-érték ^a	0,001		0,008	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (95%-os CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Log rank p-érték ^a	0,001		0,001	
Összesített válaszarány ^b (95%-os CI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Fisher-féle egzakt p-érték ^a	< 0,001		< 0,001	

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

^a p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

^b A pemetrexed/ciszplatin karon, randomizált és kezelt betegek (n = 225) és teljes szupplementációban részesültek (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 pleuralis mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegek vonatkozásán. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), második vonalbeli kezelés

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem-kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknek a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknek 8,3 hónap (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezeltnek (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes 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 házár = 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 házár = 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, kontrollos vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (teljes túlélés, progressziómentes túlélés) hasonlóak a korábban docetaxellel előzetesen kezelt (n = 41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n = 540) betegeknek.

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Túlélési idő (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medián (hónap)	8,3	7,9
▪ Az átlagra vonatkozó 95%-os CI	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ A HR-re vonatkozó 95%-os CI	(0,82 – 1,20)	
▪ Nem rosszabb hatásosság (non-inferiority) p-érték (HR)	0,226	
Progressziómentes túlélés (hónapok)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medián	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)
▪ Medián	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

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

NSCLC, első vonalbeli kezelés

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

betegeknél – azt mutatta, hogy a pemetrexed-ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció [ITT] n = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabin-ciszplatin kombináció (ITT n = 863) (korrigált relatív házárd 0,94; 95%-os CI 0,84 – ,05). A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG-státusza 0 vagy 1 volt.

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául a vizsgálatba bevont populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified, PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a pemetrexed-ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin-ciszplatin-kezelésé.

A progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap a pemetrexed-ciszplatin vs. 5,1 hónap a gemcitabin-ciszplatin esetében (korrigált relatív házárd 1,04; 95%-os CI 0,94 – 1,15), a teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3 – 33,9) a pemetrexed-ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0 – 31,4) a gemcitabin-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen).

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

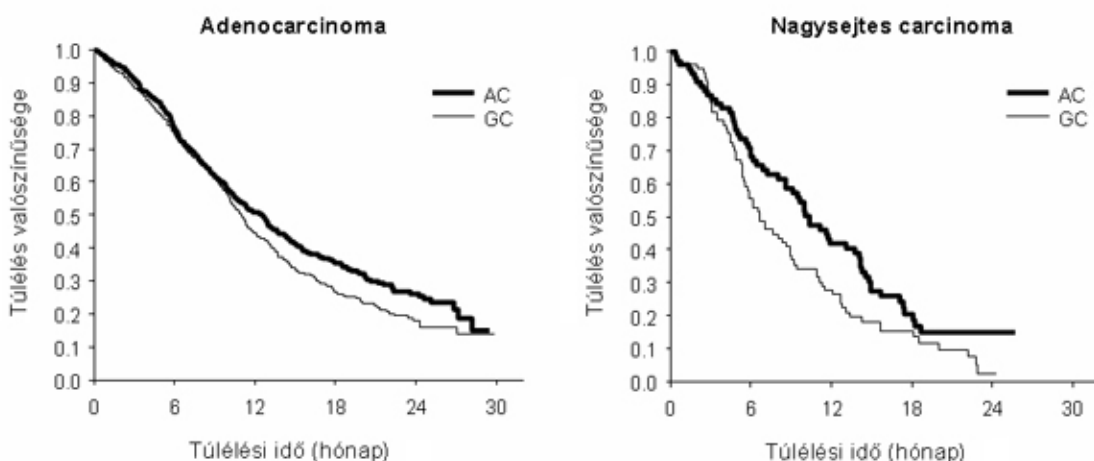
7. táblázat A pemetrexed-ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem-kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

ITT populáció és szövettani alcsoportok	A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)				Korrigált relatív házárd (HR) (95%-os CI)	Kedvezőbb hatásosság ip-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 „nem rosszabb” típusú (non-inferiority) vizsgálatban, a relatív házárd teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 „nem rosszabb” (non-inferiority) határ alatt (p<0,001)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan-Meier görbéi



A pemetrexed-ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikailag jelentős különbség a szövettani alcsoportok között.

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

NSCLC, fenntartó kezelés

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care, BSC) ($n = 441$) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC ($n = 222$) alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatin vagy karboplatin plusz gemcitabin, paklitaxel vagy docetaxel 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval („doublet”) kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 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 placebo-karhoz képest ($n = 581$, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív hazárd = 0,60, 95%-os CI: 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgálat 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 hazárd = 0,79 (95%-os CI: 0,65 - 0,95; $p = 0,01192$).

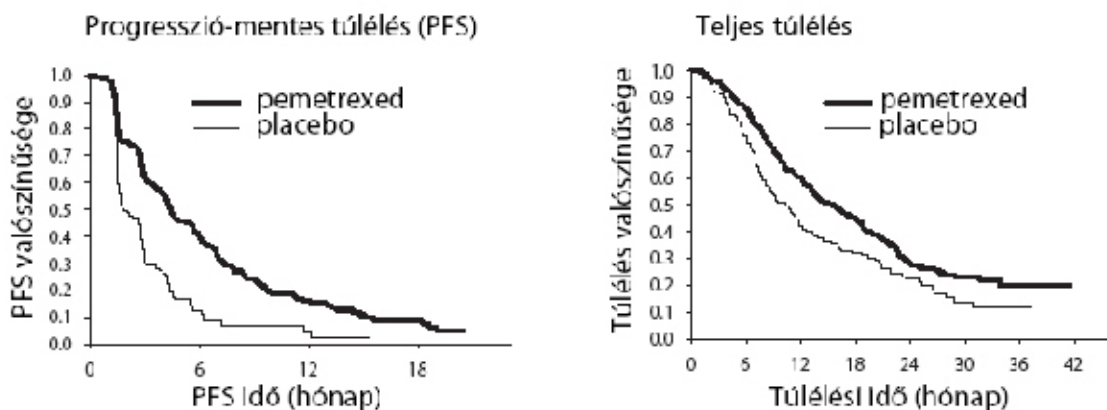
Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) ($n = 430$, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebo-karon, relatív hazárd = 0,47, 95%-os CI: 0,37 - 0,60, $p = 0,00001$. Nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) ($n = 481$) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt a pemetrexed-karon és 10,3 hónap a placebo-karon (relatív

hazárd = 0,71, 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 tüdőcarcinómában szenvedő betegek medián teljes túlélése 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebo-karon (relatív hazárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56 - 0,88, p = 0,002).

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

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

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



PARAMOUNT-vizsgálat

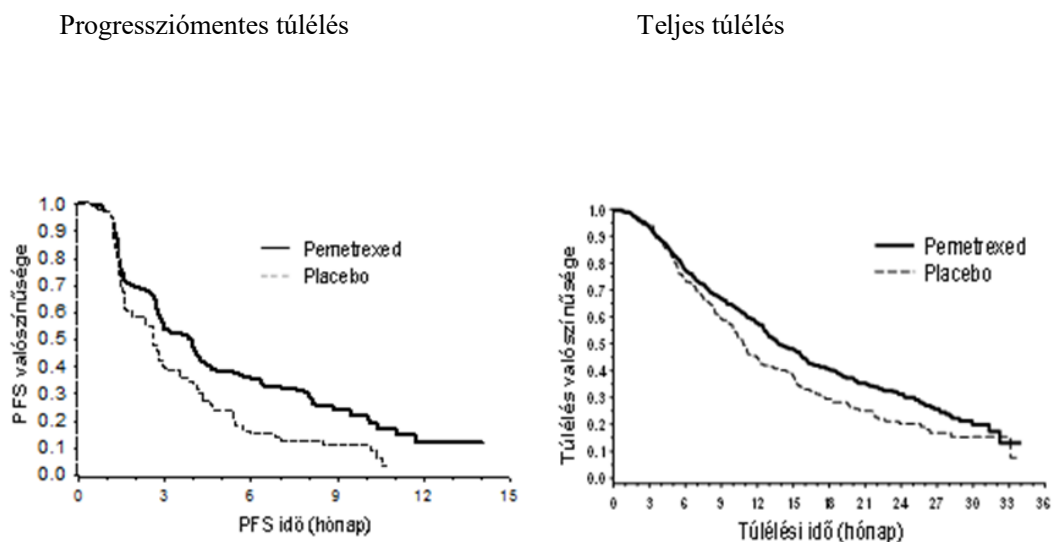
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC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

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

(relatív hazárd = 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 hazárd = 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 placebo-karon 21,7% volt ez az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval 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 placebo-karon (relatív hazárd = 0,78, 95%-os CI = 0,64 - 0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebo-karon.

PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (Overall Survival, OS) Kaplan-Meier görbéje a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia, illetve placebo-kezelés esetén nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével) (a randomizációtól mérve)



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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/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 vesekárosodás nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizelettel választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja.

Normál vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance 90 ml/perc) a pemetrexed teljes szisztémás clearance-e 91,8 ml/perc, és a plazma eliminációs felezési ideje 3,5 óra. A clearance betegek közötti

variabilitása mérsékelt, 19,3%-os. A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazmakoncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

A pemetrexed nem volt mutagén sem a kínai hörcsög 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
sósav (pH beállításhoz)
nátrium-hidroxid (pH beállításhoz) (E524)

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Elkészített és hígított oldatok

A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat 2°C – 8°C között (valamint 25°C-on) 24 óráig bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás 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

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg pemetrexedet tartalmazó (I. típusú, átlátszó üvegből készült) 10 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval, valamint („FLIP OFF” feliratos) lepattintható polipropilén résszel ellátott alumínium kupakkal lezárva. Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

500 mg pemetrexedet tartalmazó (I. típusú, átlátszó üvegből készült) 50 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval, valamint („FLIP OFF” feliratos) lepattintható polipropilén résszel ellátott alumínium kupakkal lezárva. 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 Krka injekciós üvegek számát. Minden 100 mg-os injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

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

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

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. május 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Szlovénia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező 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

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában).
Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, sósav, nátrium-hidroxid (E524).
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1283/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Krka 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, sósav, nátrium-hidroxid (E524).
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1283/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

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 Krka 100 mg por koncentrátumhoz
pemetrexed

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

KRKA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Pemetrexed Krka 500 mg por koncentrátumhoz
pemetrexed

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

KRKA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pemetrexed Krka 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Pemetrexed Krka 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz pemetrexed

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Pemetrexed Krka a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Pemetrexed Krka alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pemetrexed Krka-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Ha Önnél veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Krka-t. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Krka-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 Krka alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció. Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Krka-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 Krka 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 Krka

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (pl. mint amilyenek az úgynevezett nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén)). Sokféle, különböző hatástartamú nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Krka infúzió tervezett időpontja és/vagy az Ön vesefunkciós értékei alapján kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be. Ha bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, **közölje kezelőorvosával**. A Pemetrexed Krka alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Krka-t kap. Nőknek a Pemetrexed Krka-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

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

Termékenység

Férfiaknak ajánlatos a Pemetrexed Krka-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Krka-kezelés alatt és azt követően 3 hónapig. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 3 hónapban szeretne gyermeket nemzeni, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A Pemetrexed Krka hatással lehet a nemzőképességére. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától spermiumainak eltávolításával kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Pemetrexed Krka nátriumot tartalmaz

A Pemetrexed Krka 100 mg kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Krka-t?

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

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

Ha a Pemetrexed Krka-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

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

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

Kiegészítő gyógyszerek:

Kortikoszteroidok: kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a Pemetrexed Krka-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 Krka-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Krka-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Krka adagot követő 21 napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Krka adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Krka kezelési ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- Láz vagy fertőzés (gyakori, illetve nem gyakori): 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- Allergiás reakció: bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori) vagy láza van (gyakori). Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens-Johnson szindróma vagy úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis).
- Fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a hemoglobinja, ami **nagyon** gyakori).
- A fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a

- vérlemezkék száma, ami gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A Pemetrexed Krka alkalmazásakor észlelt mellékhatások közé tartozhat:

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

- fertőzés
- torokgyulladás (faringitisz)
- alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony hemoglobinszint
- szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély
- étvágytalanság
- hányás
- hasmenés
- hányinger
- bőrkiütés
- bőrhámlás
- a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények
- fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szepszis
- alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal
- alacsony vérlemezkészám
- allergiás reakció
- kiszáradás
- az ízézés megváltozása
- a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet
- az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat
- szédülés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása
- szemszárazság
- könnyezés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (a szivárványhártya [írisz] és a pupilla előtti átlátszó réteg) szárazsága.
- a szemhéjak duzzanata
- szárazsággal, könnyezéssel, irritációval és/vagy fájdalommal járó szembetegség
- szívelégtelenség (olyan állapot, amely befolyásolja a szívizom pumpáló erejét)
- szabálytalan szívritmus
- emésztési zavar
- székrekedés
- hasi fájdalom
- a májban képződött vegyületek szintjének megemelkedése
- fokozott bőrpigmentáció
- bőrviszketés
- testszerte jelentkező, céltáblára emlékeztető bőrkiütés
- hajhullás
- csalánkiütés
- a veseműködés leállása
- a veseműködés csökkenése
- láz
- fájdalom
- folyadékszaporulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz
- mellkasi fájdalom

- az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

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

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

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

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

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

- cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt
- a vesetubulusokat képező hámsejtek elhalásával járó vesebetegség

Bármely tünet és/vagy állapot jelentkezhet 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 vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatására 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 Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat 2°C-8°C között (valamint 25°C-on) 24 óráig bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2°C-8°C -on.

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 Krka?

- A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.
Pemetrexed Krka 100 mg: 100 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.
Pemetrexed Krka 500 mg: 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium-hemipentahidrát formájában) injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit, sósav (pH-beállításához) és nátrium-hidroxid (pH-beállításához) (E524). Lásd 2. pont „A Pemetrexed Krka nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Pemetrexed Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A Pemetrexed Krka 100 mg vagy 500 mg pemetrexedet tartalmazó, átlátszó üvegből készült injekciós üvegben érhető el. Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Krka injekciós üvegek számát. Minden 100 mg-os injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:
A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.
Pemetrexed Krka 500 mg:
Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

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

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

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során

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