

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Armisarte 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 25 mg pemetrexed tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).

A 4 ml koncentrátum 100 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 20 ml koncentrátum 500 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 34 ml koncentrátum 850 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 40 ml koncentrátum 1000 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás, illetve sárgászöld oldat.

A pH 7,0 és 8,0 közötti érték.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

Pemetrexed ciszplatinnal kombinációban

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

Pemetrexed monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a pemetrexed javasolt adagja 500 mg/testfelszín m^2 , intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

Premedikáció

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

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitamin kiegészítést is kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A betegeknél naponta kell szedniük szájon át folsavat vagy folsav tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknél bevenni a pemetrexed első dózisát megelőző hét nap alatt, és az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél 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 a betegnél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/ mm^3 és a thrombocytaszám $\geq 100\,000$ sejt/ mm^3 .

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

Az össz-bilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), a szérum glutamát-oxálacetát-transzamináznak (SGOT, angolszász nyelvterületen aszpartát-amino-transzferáz, ASAT) és a szérum glutamát-piruvát-transzamináznak (SGPT, angolszász nyelvterületen alanin-amino-transzferáz, ALAT) a normál érték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. 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, 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 pemetrexedre is.

1. táblázat - A pemetrexedre (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, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000/mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind a pemetrexed, 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, 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 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 pemetrexedre (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem hematológiai toxicitások ^{a, b}		
	A pemetrexed dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucosist 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 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 pemetrexedre (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás		
CTC^a fokozat	A pemetrexed 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-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 betegeknek fokozottabb lenne a mellékhatások kockázata, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknek. Nem szükséges az adagolás más módosítása, mint ami minden beteg esetén javasolt.

Gyermekek és serdülők

A pemetrexednek 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 szérum clearance módszer 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 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 betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Az alkalmazás módja

Az Armisarte intravénás alkalmazásra való. 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A pemetrexed felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint az Armisarte alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Kiseb toxicitásról, valamint a 3., illetve 4. fokú hematológiai és nem hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3., illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések)

kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B₁₂-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

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

A harmadik térben lévő folyadékok, például a pleurális folyadék vagy az ascites pemetrexedre kifejtett hatása nem teljesen körülírt. Egy pemetrexeddel végzett II. fázisú vizsgálat, 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 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.

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 vaccinák 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 spermatárolás lehetőségének.

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

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

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

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 hatóanyagok (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 pemetrexed OAT3- (szervesanion-transzporter-3) inhibitorokkal (pl. probenecid, penicillin, protonpumpa-gátlók) történő egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének megnyúlását okozza. Ezeknek a gyógyszereknek a pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

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

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

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegnél pemetrexed egyidejű alkalmazásakor a NSAID-ok alkalmazását a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont). Amennyiben NSAID-ok egyidejű alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressziót és a 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 hatóanyagok 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 pemetrexednek genetikai károsodást okozó hatásai lehetnek. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig.

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A pemetrexed nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a pemetrexed fáradtságot okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha ez előfordul, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő szuppresszió, amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg, és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszotranszferáz 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 (pivotalis) regisztrációs vizsgálatok (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN és PARAMOUNT) során a monoterápiás kezelésként vagy a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexddel összefüggésben levő, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakból származó mellékhatásokat, függetlenül az ok-okozati összefüggéstől.

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

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

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	infekció ^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				

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut 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 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		

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés bőrhámlás	hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria		erythema	Stevens–Johnson-szindróma ^b toxicus epidermalis necrolysis ^b pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythema-tosus oedema ^f pseudocellulitis 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 renal tubularis necrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

^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 szövődményei 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: daganatellenes szerek, folsav analógok, ATC kód: L01BA04.

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

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav ellenes szerként gátolja a timidylát szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsavhordozó és a membrán folsav kötő fehérje transzport 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 GARFT-t. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamát metabolitok intracelluláris felezési ideje hosszabb, ami a hatóanyag hosszabb hatástartamát eredményezi 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 pemetrexed és ciszplatinnal 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 ciszplatinnal kezelt betegeké.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és a vizsgálati gyógyszerrel kezelt beteg 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 pleuralis mesotheliomában

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

Rövidítés: CI=konfidencia intervallum

* p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

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

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

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a 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, fázis III 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 7,9 hónap volt (ITT n=288). 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 kontroll 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) betegeknél.

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	
Progresszió mentes 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)
▪ 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 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 hazard 0,94; 95%-os CI=0,84 –1,05). A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG-státusza 0 vagy 1 volt.

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

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 gemcitabin-ciszplatin esetében (korrigált relatív hazard 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) 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 szövettan típusának teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

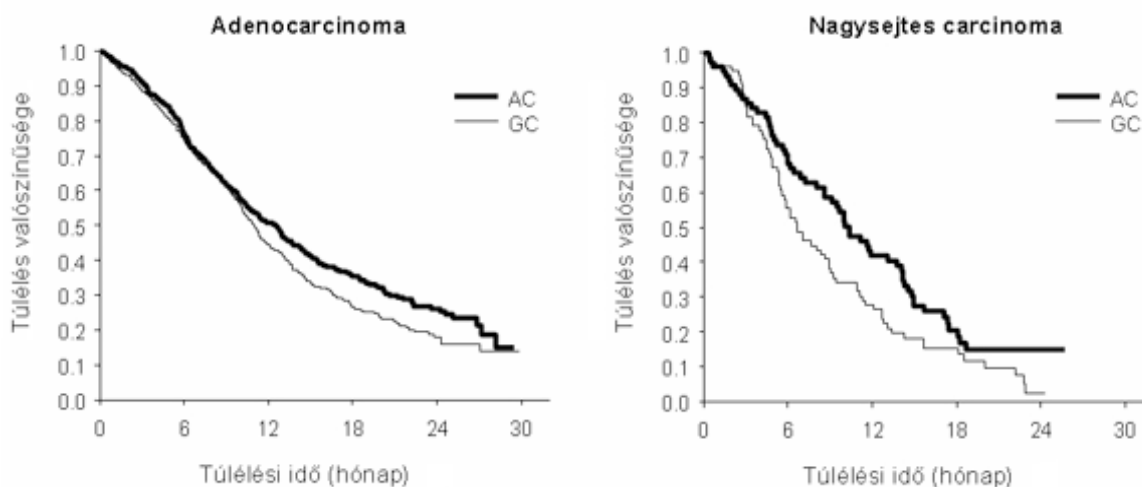
7. táblázat A pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem kis Sejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

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

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

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

A szövetten 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 + BSC (n=222)

alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatín 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.

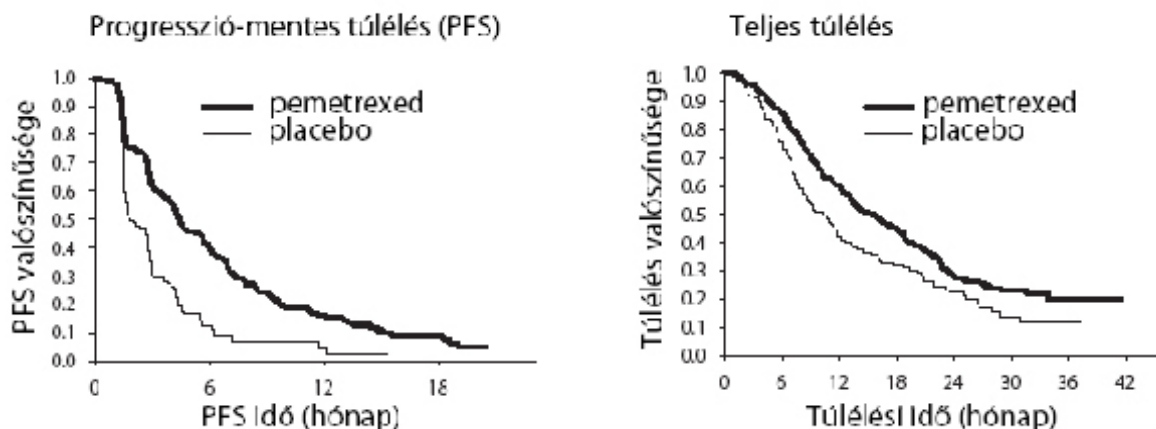
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon, a placebo-karhoz képest (n=581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív hazard=0,60, 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 hazard=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 tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n=430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebo-karon, relatív hazard=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 placebo-karon (relatív hazard=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 a placebo-karon (relatív hazard=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 utalnak a pemetrexed előnyére 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) Kaplan-Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén



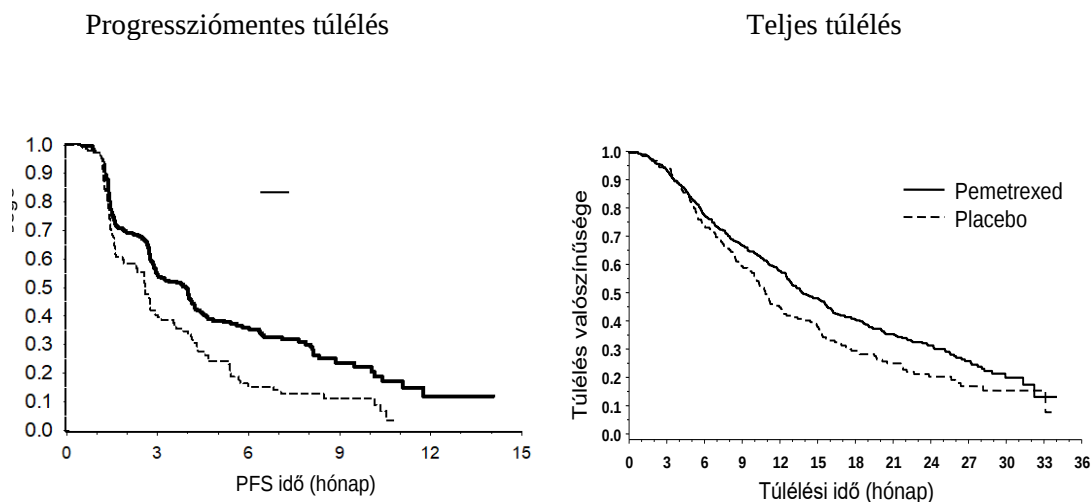
PARAMOUNT-vizsgálat

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 házárd=0,64, 95%-os CI=0,51-0,81, p=0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknél (a pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebo-karon (relatív házárd=0,59 95%-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 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 kezelték 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 a placebo-karon (relatív házárd=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% 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 eloszlási 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 a beadást 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 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 egerekben 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 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

Trometamol (a pH beállításához)
Citromsav
Metionin
Injekcióhoz való víz.

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.

Az Armisarte segédanyagként trometamolt tartalmaz. A trometamol nem kompatibilis a ciszplatinnal, aminek következtében a ciszplatin lebomlását okozza.

Az intravénás szereléseket az Armisarte beadása után át kell öblíteni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

18 hónap.

Felhasználhatósági időtartam az injekciós üveg első felbontása után

4 ml-es injekciós üveg (100 mg/4 ml)

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást bizonyítottan 7 napon át őrzi meg 2 °C – 8 °C-on tárolva.

20 ml-es (500 mg/20 ml), 34 ml-es (850 mg/34 ml) és 40 ml-es (1000 mg/40 ml) injekciós üvegek

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást bizonyítottan 14 napon át őrzi meg 2 °C – 8 °C-on tárolva.

Legfeljebb két alkalommal lehet átszűrni az injekciós üveg gumidugóját és kivenni az injekciós üveg tartalmából.

Hígított oldat

A beadására kész pemetrexed infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását 5%-os glükóz- és 0,9%-os nátrium-klorid oldatban bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg szobahőmérsékleten, és 7 napig hűtőszekrényben tárolva.

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 szokásos esetben nem lehet több 24 óránál 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a felnyitást/hígítást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Színtelen, (I-es típusú) injekciós üveg (brómbutil) gumidugóval és polipropilén koronggal ellátott, rollnizott alumínium kupakkal. Az injekciós üvegek védőzsákba csomagolva vagy védőzsák nélkül kerülnek forgalomba.

Kiszerelések

- 1 x 4 ml-es injekciós üveg (100 mg/4 ml)
- 1 x 20 ml-es injekciós üveg (500 mg/20 ml)
- 1 x 34 ml-es injekciós üveg (850 mg/34 ml)
- 1 x 40 ml-es injekciós üveg (1000 mg/40 ml)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre 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 Armisarte injekciós üvegek számát.
3. Az Armisarte kizárólag tartósítószer-mentes, 5%-os glükóz oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldattal hígítható. A megfelelő mennyiségű pemetrexed koncentrátumot 5%-os glükóz oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldattal 100 ml-re kell hígítani, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis.
5. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
6. Legfeljebb két alkalommal lehet átszűrni az injekciós üveg gumidugóját és kivenni az injekciós üveg tartalmából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, ami az injekciós üvegben maradt és lejárt a felhasználhatósági ideje, 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 extravasációját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasációt az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Izland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Horvátország

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Olaszország

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Románia

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

B A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

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

Nem értelmezhető

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nem értelmezhető

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Armisarte 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 25 mg pemetrexedet tartalmaz milliliterenként (pemetrexed-diacid formájában).

100 mg pemetrexedet tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).
500 mg pemetrexedet tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).
850 mg pemetrexedet tartalmaz 34 ml-es injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).
1000 mg pemetrexedet tartalmaz 40 ml-es injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trometamol, citromsav, metionin és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

4 ml-es injekciós üveg
20 ml-es injekciós üveg
34 ml-es injekciós üveg
40 ml-es injekciós üveg

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

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag 5%-os glükóz oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldattal hígítható!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában.

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

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1063/001 4 ml-es injekciós üveg

EU/1/15/1063/002 20 ml-es injekciós üveg

EU/1/15/1063/004 34 ml-es injekciós üveg

EU/1/15/1063/003 40 ml-es injekciós üveg

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)

Armisarte 25 mg/ml steril koncentrátum
pemetrexed
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

100 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

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

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Armisarte 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
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**

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Armisarte 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pemetrexed

Mielőtt elkezdni 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, 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 az Armisarte és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Armisarte alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Armisarte-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Armisarte-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Armisarte és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Armisarte a daganatok kezelésében használt gyógyszer. A készítmény pemetrexed hatóanyagot tartalmaz. A pemetrexed a folsav-analógok néven ismert gyógyszercsoportba tartozik, és azokat a folyamatokat akadályozza, amelyek elengedhetetlenek a sejtek osztódásához.

Az Armisarte a malignus pleurális mezotelióma (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.

Az Armisarte-t ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

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

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

2. Tudnivalók az Armisarte alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Armisarte-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Armisarte 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 Armisarte-t.

Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Armisarte-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 az Armisarte alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet az Armisarte-ra.

Közölje kezelőorvosával, ha szívbetegsége van, vagy volt korábban.

Ha Önnek folyadékgyülem van a tüdeje körül, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a folyadékot eltávolítja az Armisarte 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 az Armisarte

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve ebbe a fájdalom- vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére szolgáló gyógyszereket is, mint amilyenek az úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, amibe beletartoznak a recept nélkül kapható készítmények is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. Az Armisarte 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.

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha protonpumpa-gátlóknak nevezett gyógyszereket (omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol és rabeprazol) szed, amiket gyomorégés és úgynevezett savas regurgitáció (a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe) kezelésére alkalmaznak.

Más kemoterápiás gyógyszerekhez hasonlóan az Armisarte alkalmazása sem ajánlott élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltással egyidejűleg. Ahol az lehetséges, inaktív vakcinát kell használni.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, **beszéljen kezelőorvosával**. Az Armisarte alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen lehetséges veszélyekkel jár, ha a terhesség alatt Armisarte-t kap. A nőknek az Armisarte-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást az Armisarte-kezelés alatt meg kell szakítani.

Termékenység

Férfiaknak ajánlatos az Armisarte-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Armisarte-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. Az Armisarte hatással lehet a

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Armisarte-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

3. Hogyan kell alkalmazni az Armisarte-t?

Az Armisarte 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt mindig egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Az Armisarte 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 vértől 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 az Armisarte koncentrátumot 5%-os glükóz oldatos injekcióval vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekciós oldattal fogja összekeverni a beadás előtt.

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

Ha az Armisarte-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 az Armisarte 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 az Armisarte-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, amit naponta egyszer kell szednie az Armisarte-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Armisarte-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Armisarte adagot követő 21. napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) az Armisarte adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Armisarte kezelési ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

Az Ön állapotát szoros ellenőrzés alatt fogják tartani a kezelés alatt. Ebbe rutinszerűen beletartoznak a vérvizsgálatok, beleértve a máj- és veseműködést ellenőrző vizsgálatokat is. A vizsgálati eredményektől függően megváltoztathatják a gyógyszer adagját vagy elhalaszthatják a kezelést.

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

Az Armisarte alkalmazásakor észlelt további 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 ízérzés megváltozása
- a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet
- az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat
- szédülés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása
- szemszárazság
- könnyezés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (a szivárványhártya [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
- folyadéksziporulat 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 lágyrészfertőzések
- 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 jelentkezhetsz 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 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 az Armisarte-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Bontatlan injekciós üveg

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában.

Felhasználhatósági időtartam az injekciós üveg első felbontása után

4 ml-es injekciós üveg (100 mg/4 ml)

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást bizonyítottan 7 napon át őrzi meg 2 °C – 8 °C-on tárolva.

20 ml-es (500 mg/20 ml), 34 ml-es (850 mg/34 ml) és 40 ml-es (1000 mg/40 ml) injekciós üvegek

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást bizonyítottan 14 napon át őrzi meg 2 °C – 8 °C-on tárolva.

Infúziós oldat

A beadására kész pemetrexed infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg szobahőmérsékleten, és 7 napig hűtőszekrényben tárolva.

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

szokásos esetben nem lehet több 24 óránál 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a felnyitást/hígítást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

Az Armisarte nem használható fel, ha az oldatban részecskék láthatók.

A fel nem használt koncentrátumot, ami az injekciós üvegben maradt és lejárt a felhasználhatósági ideje, a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Armisarte?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed. A koncentrátum milliliterenként 25 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).

A 4 ml koncentrátum 100 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 20 ml koncentrátum 500 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 34 ml koncentrátum 850 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A 40 ml koncentrátum 1000 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

Egyéb összetevők: trometamol (a pH beállításához), citromsav, metionin és injekcióhoz való víz.

Milyen az Armisarte külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Armisarte koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás vagy sárgászöld oldat.

Az Armisarte színtelen, gumidugóval és polipropilén koronggal, valamint rollnizott alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üvegek védőzsák csomagolásban vagy védőzsák nélkül kerülnek forgalomba.

Minden egyes Armisarte csomag egyinjekciós üveget tartalmaz.

Kiszerezések

1 x 4 ml injekciós üveg (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml injekciós üveg (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml injekciós üveg (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml injekciós üveg (1000 mg/40 ml)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Izland

Gyártó

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Horvátország

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Olaszország

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Románia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások**

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Armisarte injekciós üvegek számát.
3. Az Armisarte kizárólag tartósítószer-mentes, 5%-os glükóz oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldattal hígítható. A megfelelő mennyiségű pemetrexed koncentrátumot 5%-os glükóz oldattal oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldattal 100 ml-re kell hígítani, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
4. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.

Az Armisarte segédanyagként trometamolt tartalmaz. A trometamol nem kompatibilis a ciszplatinnal, aminek következtében a ciszplatin lebomlását okozza. Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az intravénás szerelékeket az Armisarte beadása után át kell öblíteni.

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. Legfeljebb két alkalommal lehet átszűrni az injekciós üveg gumidugóját és kivenni az injekciós üveg tartalmából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, ami az injekciós üvegben maradt és lejárt a felhasználhatósági ideje, 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 extravasációját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasációt az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Hígított oldat:

A beadásra kész pemetrexed infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan 24 órán keresztül őrzi meg szobahőmérsékleten, és 7 napig hűtőszekrényben tárolva. 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 szokásos esetben nem lehet több 24 óránál 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDELY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a pemetrexedre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a pemetrexed farmakokinetikájára vonatkozó adatokat, valamint figyelembe véve az *in vitro* vizsgálatokat, amelyek azt mutatták, hogy a pemetrexedet aktívan szekretálja a szervesanion-transzporter-3 (OAT3), illetve a protonpumpa-gátlók IC50-értékeit, a PRAC úgy véli, hogy protonpumpa-gátlók és a pemetrexed közötti gyógyszerkölsönhatás legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pemetrexedet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

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

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.